

Departement für Kleintiere, Abteilung für Radio-Onkologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. vet. Patrick R. Kircher

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
PD Dr. med. vet. Carla Rohrer Bley, Leitung Abteilung Radio-Onkologie
und Dr. med. vet. Karin Hurter, Klinik für Kleintierchirurgie

**Strahlentherapie zur Schmerzbehandlung degenerativer
Gelenkerkrankungen beim Hund: Subjektive und objektive Evaluation der
Wirksamkeit**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Alexandra Penelas

Tierärztin

aus Büron Luzern

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. med. vet. Carla Rohrer Bley, Hauptreferentin

Prof. Dr. med. vet. Patrick R. Kircher Korreferent

2015

Departement für Kleintiere, Abteilung für Radio-Onkologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
Direktor: Prof. Dr. med. vet. Patrick R. Kircher

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
PD Dr. med. vet. Carla Rohrer Bley, Leitung Abteilung Radio-Onkologie
und Dr. med. vet. Karin Hurter, Klinik für Kleintierchirurgie

**Strahlentherapie zur Schmerzbehandlung degenerativer
Gelenkerkrankungen beim Hund: Subjektive und objektive Evaluation der
Wirksamkeit**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Alexandra Penelas

Tierärztin

aus Büron Luzern

genehmigt auf Antrag von

PD Dr. med. vet. Carla Rohrer Bley, Hauptreferentin

Prof. Dr. med. vet. Patrick R. Kircher Korreferent

2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Canine degenerative Gelenkserkrankungen	1
1.1.1	Knorpelaufbau	1
1.1.2	Ätiologie und Pathophysiologie der Osteoarthritis.....	1
1.1.3	Hüftgelenksdysplasie (HD)	4
1.1.4	Ellbogendysplasie (ED).....	6
1.2	Evaluation chronischer Schmerzen.....	7
1.3	Management degenerativer Gelenkserkrankungen.....	8
1.3.1	Chirurgisches Management	9
1.3.2	Medikamentelles Management.....	10
1.3.2.1	Symptom modifizierende Substanzen	10
1.3.2.2	Struktur modifizierende Substanzen.....	15
1.3.2.3	Nahrungsergänzungsmittel	16
1.3.3	Manuelle Therapie	16
1.3.4	Physikalische Therapie	18
1.3.5	Niedrig dosierte Strahlentherapie bei Osteoarthritis.....	18
1.3.5.1	Erfahrungen aus der Humanmedizin	22
1.3.5.2	Erfahrungen aus der Veterinärmedizin	24
1.4	Zielsetzungen.....	24
2	Material und Methoden.....	26
2.1	Einschlusskriterien.....	26
2.2	Studienaufbau	26
2.3	Strahlentherapie Protokoll	27
2.4	Evaluation der strahlentherapeutischen Wirkung.....	28
2.4.1	Modifizierter Veterinary-assessed mobility index (VAMI)	28
2.4.2	Visual analogue scale für chronische Schmerzen (VAS)	29
2.4.3	Helsinki chronic pain index (HCPI)	29
2.4.4	Gait4Dog Walking System	29
2.5	Statistik	30
3	Resultate	32
3.1	Patienten	32
3.2	Strahlentherapie Protokoll	33
3.3	Resultate der Evaluationen	34

3.3.1	Modifizierter Veterinary-assessed mobility index.....	36
3.3.2	Visual analogue scale für chronische Schmerzen.....	37
3.3.3	Helsinki chronic pain index	38
3.3.4	Gait4Dog Walking System	39
4	Diskussion.....	40
4.1	Wirkung der Strahlentherapie bei Osteoarthritis	40
4.1.1	Zeitpunkt des Wirkungseintritts	42
4.1.2	Wirkungsstärke	43
4.1.3	Wirkungsdauer.....	44
4.2	Evaluationsformen	44
4.2.1	Modifizierter Veterinary-assessed mobility index.....	44
4.2.2	Visual analogue scale für chronische Schmerzen.....	45
4.2.3	Helsinki chronic pain index	45
4.2.4	Gait4Dog Walking System	45
5	Referenzen	48
	Anhang 1: Modifizierter VAMI.....	55
	Anhang 2: HCPI in Deutsch	56
	Anhang 3: Tabellen.....	58

Abkürzungen:

95% CI	95% Konfidenzintervall
COX-1	Cyclooxygenase Prostaglandin Synthase-1
COX-2	Cyclooxygenase Prostaglandin Synthase-2
ED	Ellbogendysplasie
FCP	Fragmentierter Processus coronoideus
HCPI	Helsinki chronic pain index
HD	Hüftgelenkdysplasie
HO-1	Haemoxygenase-1
HSP70	Hitzeschockprotein 70
IL-1	Interleukin-1
IL-1 α	Interleukin-1 α
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
IPA	Isolierter Processus anconeus
IQR	Interquartilbereich
LOX	Lipoxygenase
M	Mittelwert
NGF	Nerve growth factor
NO	Stickstoffmonoxid
NSAIDs	Nichtsteroidale Entzündungshemmer
OC	Osteochondrosis
OCD	Osteochondritis dissecans
PGE-2	Prostaglandin E-2
SD	Standardabweichung
TGF- β 1	Wachstumsfaktor- β 1
TNF	Tumornekrosefaktoren
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

VAMI	Veterinary-assessed mobility index
VAS	Visual analogue scale

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1:	Studienaufbau
Tabelle 2:	Anzahl und prozentuale Verteilung der Lahmheitsgrade bei Erstvorstellung (Woche 1)
Tabelle 3:	Anzahl und prozentuale Verteilung der von Osteoarthritis betroffenen Gelenke
Tabelle 4:	Relative Häufigkeit der Wirkung der palliativen Strahlentherapie auf den VAMI, VAS, HCPI mit Angabe des 95% CI und p-Wert für Woche 4, 6, 14, 22 und 30. (Wirkung: -1 = Zunahme der Punktezah und damit Verschlechterung; 0 = keine Veränderung der Punktezah; 1 = Reduktion und damit Verbesserung (grau hinterlegt)) <ul style="list-style-type: none"> • Wirkung auf VAMI, VAS und HCPI im Vergleich zu Woche 1 (vor standardisierter Schmerzbehandlung mit Tramadol) • Wirkung auf VAMI, VAS und HCPI im Vergleich zu Woche 2 (nach standardisierter Schmerzbehandlung mit Tramadol, vor Strahlentherapie)
Tabelle 5:	VAMI-Reduktion unter Einschluss aller Hunde: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAMI nach Bestrahlung (Woche 4, 6, 14, 22, 30)
Tabelle 6:	VAS-Reduktion unter Einschluss aller Hunde: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAS nach palliativer Bestrahlung (Woche 4, 6, 14, 22, 30)
Tabelle 7:	HCPI-Reduktion unter Einschluss aller Hunde: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im HCPI nach palliativer Bestrahlung (Woche 4, 6, 14, 22, 30)
Tabelle 8:	VAMI-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 wieder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAMI (Woche 4, 6, 14, 22, 30)
Tabelle 9:	VAMI-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 eine zweite Bestrahlungsserie und/oder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAMI (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

- Tabelle 10: VAS-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 wieder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAS nach palliativer Strahlentherapie (Woche 4, 6, 14, 22, 30)
- Tabelle 11: VAS-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 eine zweite Bestrahlungsserie und/oder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAS (Woche 4, 6, 14, 22, 30)
- Tabelle 12: HCPI-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 wieder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im HCPI nach palliativer Strahlentherapie (Woche 4, 6, 14, 22, 30)
- Tabelle 13: HCPI-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 eine zweite Bestrahlungsserie und/oder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im HCPI (Woche 4, 6, 14, 22, 30)
- Tabelle 14: Verlauf des Total Pressure Index in Prozent für alle vier Gliedmassen in den Wochen 1, 2, 4, 6, 14, 22, 30 für alle 18 Hunde: LV=linke Vordergliedmasse, RV=rechte Vordergliedmasse, LH=linke Hintergliedmasse, RH=rechte Hintergliedmasse (leere Wochenfelder=Kontrollwoche noch nicht erreicht beim Verfassen der vorliegenden Arbeit)

Abbildungsverzeichnis:

- Abb. 1: Bestrahlung eines Ellbogengelenkes: anästhesierter Hund in Seitenlage, vorbereitet für Bestrahlung mit Elektronen. Der Elektronentubus wird mit 100cm SSD eingestellt, das Strahlenfeld von 10x10cm Grösse auf das Ellbogengelenk zentriert.
- Abb. 2: Bestrahlung eines Hüftgelenkes: : kV-Aufnahme zur Bestätigung der korrekten Lagerung vor parallel opponierender Photonenbestrahlung. Das aktuelle Röntgenbild wird mit der „Soll-Aufnahme“ verglichen, damit das Strahlenfeld korrekt positioniert werden kann.

Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich 2015

Alexandra Penelas

**Abteilung für Radio-Onkologie (onkologie@vetclinics.uzh.ch) und Klinik für
Kleintierchirurgie (cderobillard@vetclinics.uzh.ch)**

Strahlentherapie zur Schmerzbehandlung degenerativer Gelenkserkrankungen beim Hund: Subjektive und objektive Evaluation der Wirksamkeit

Eines der wichtigsten Ziele in der Behandlung degenerativer Gelenke ist die Schmerzkontrolle. In der Veterinärmedizin wird die Strahlentherapie zur Kontrolle chronischer Schmerzen bei Osteoarthritis beim Hund angewandt. Das Ziel der vorgelegten Studie ist die Quantifizierung der Wirksamkeit, des Zeitpunktes des Eintretens derselben, sowie der Dauer der hervorgerufenen Analgesie. Hunde mit degenerativen Gelenkserkrankungen, die an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich vorgestellt wurden, wurden in die Studie einbezogen. Die Patienten wurden auf ein standardisiertes Schmerzregime gestellt und an einem Linearbeschleuniger (Varian iX Clinac) mit Elektronen oder Photonen bestrahlt. Das Bestrahlungsprotokoll sah eine Dosis von 3x2Gy vor. Zwei Tierärzte evaluierten während 7 Monaten mit Hilfe des modifizierten VAMI und VAS den Schmerzstatus. Gleichzeitig wurden Ganganalysen mit dem Gait4Dog Electronic Walkway System durchgeführt. Die Tierbesitzer beantworteten den HCPI Fragebogen. Es wurden 18 Hunde in die Studie einbezogen. Nach dem modifizierten VAMI sprachen 85-90%, nach dem VAS 81-88% und dem HCPI 56.3% der Hunde auf die Strahlentherapie an. Das Gait4Dog Electronic Walkway System ergab bei 24% eine Verbesserung der Lahmheit. Die Reduktion erfolgte im Median nach 17.5 bis 22.5 Tagen und dauerte bis zu 100.5 Tage lang an.

Stichworte: Osteoarthritis, Strahlentherapie, modifizierter veterinary-assessed mobility index (VAMI), visual analogue scale (VAS), Helsinki chronic pain index (HCPI)

Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich 2015

Alexandra Penelas

Abteilung für Radio-Onkologie (onkologie@vetclinics.uzh.ch) und Klinik für

Kleintierchirurgie (cderobillard@vetclinics.uzh.ch)

Radiation therapy in painful canine osteoarthritis: Analgesic efficacy and duration of the analgesic effect

The most important goal in the treatment of osteoarthritis is pain control. Radiation therapy is already used to control chronic pain in osteoarthritis in dogs. The aim of this study was to determine the potency and duration of the analgesic effect and how long after radiation therapy the analgesic effect first occurs. Client owned dogs were recruited at the Veterinary Hospital of the University of Zurich with the owner's consent. All dogs received the same pain management and were treated three times with 2Gy per fraction using a linear accelerator (Varian iX Clinac) with electrons or photons. The analgesic effect was evaluated by two clinicians over seven months using the modified VAMI and VAS. The gait was objectively measured by the Gait4Dog Electronic Walkway System. The owners completed the HCPI questionnaire. Eighteen dogs were included in our study. According to the modified VAMI 85-90%, to the VAS 81-88% and to the HCPI questionnaire 56.3% of the dogs showed a decrease in pain score after radiation therapy. The objective analysis of the Gait4Dog Electronic Walkway System showed a decrease in lameness by 24% of the dogs. The reduction in pain occurred after 17.5 to 22.5 days (median) and lasted up to 100.5 days.

Keywords : Osteoarthritis, radiation therapy, modified veterinary-assessed mobility index (VAMI), visual analogue scale (VAS), Helsinki chronic pain index (HCPI)

1 Einleitung

1.1 Canine degenerative Gelenkserkrankungen

Der Begriff ‚degenerative Gelenkserkrankungen‘ schliesst verschiedene Störungen synovialer Gelenke mit ein. Diese Störungen werden heutzutage in der Literatur oftmals als Osteoarthritis bezeichnet, obwohl eine Synovitis nicht zwingend vorliegen muss (Vaughan-Scott and Taylor 1997). Obwohl die Ätiologien dieser Erkrankungen sich unterscheiden, resultieren daraus gleichartige biologische, morphologische und klinische Veränderungen, die sich auf den Gelenkknorpel, subchondralen Knochen, Synovialmembran, Gelenkkapsel, Ligamente und auf die gelenksstabilisierende Muskulatur erstrecken (Clements, Carter et al. 2006). Zwanzig Prozent der über ein Jahr alten Hunde sind von einer Form der degenerativen Gelenkserkrankungen betroffen (Johnston 1997). Es wird unterschieden zwischen primärer und sekundärer Osteoarthritis. Die primäre Osteoarthritis, welche beim Hund sehr selten vorkommt, beruht auf einer primären Störung der Gelenksknorpelsynthese und dem daraus resultierenden defekten Gelenksknorpel. Die häufiger vorkommende sekundäre Osteoarthritis entsteht durch hohe Kräfte, die auf ein physiologisches Gelenk wirken, oder physiologische Kräfte, die auf ein pathologisch verändertes Gelenk wirken (Vaughan-Scott and Taylor 1997). Beim physiologischen Gang des Menschen wird das Drei- bis Vierfache des Körpergewichts auf das Kniegelenk übertragen. Diese Kräfte, die auf ein Gelenk wirken werden einerseits durch den Gelenkknorpel und subchondralen Knochen, andererseits durch unterstützende Muskulatur aufgefangen. Die vorübergehende physiologische Deformierung des Knorpels ermöglicht eine maximale Kontaktfläche und damit eine pro Fläche reduzierte Kraftübertragung. Zusätzlich wird durch die Viskoelastizität des spongiösen subchondralen Knochens eine reduzierte Krafteinwirkung auf den Gelenksknorpel erreicht.

1.1.1 Knorpelaufbau

Der Gelenksknorpel besteht vorwiegend aus der Gelenksmatrix, welche von den darin eingebetteten Chondrozyten produziert wird. Dank der Pufferfunktion des Gelenkknorpels kann das Gelenk physiologischen Kräften standhalten. Diese Pufferfunktion ist der Matrix zu verdanken, welche hauptsächlich aus Kollagen, Proteoglykankomplexen und Wasser besteht (Vaughan-Scott and Taylor 1997).

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie der Osteoarthritis

Osteoarthritis ist ein dynamischer Prozess, der zur progressiven Verdickung der subchondralen Platte, Zunahme des subchondralen trabekulären Knochens, Entstehung

subchondraler Knochenzysten, Verbreiterung des kalzifizierten Knorpelanteils (sog. Tidemark) und Osteophytenbildungen führt (Goldring 2008).

Ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren führt individuell zu einer bestimmten Wahrscheinlichkeit, an Osteoarthritis zu erkranken. Neben der genetischen Prädisposition spielt auch das Alter eine Rolle in der Entstehung von Osteoarthritis. Da mit zunehmendem Alter die Aktivität der Knorpelzellen abnimmt und damit auch die Reaktion des Knorpels auf mechanische Stimulation herabgesetzt ist, sind die Reparationsmechanismen reduziert und es kommt zu zunehmendem Verlust von Knorpelgewebe (Innes 2012). Weitere prädisponierende Faktoren sind Trauma, Übergewicht und Obesitas (Lauten 2006). Neben der erhöhten Belastung auf den Gelenksknorpel führt Obesitas zu einem subklinisch systemischen proinflammatorischen Status mit erhöhter Konzentration an Tumornekrosefaktoren (TNF), Interleukin-6 (IL-6) und Leptin (German, Hervera et al. 2009).

Genetische, entwicklungsbedingte, metabolische oder traumatische Einflüsse führen zu einem Ungleichgewicht zwischen Aufbau und Abbau von Chondrozyten, Knorpelmatrix und subchondralem Knochen. Das Resultat ist ein progressiver Verlust von Gelenksknorpel, Sklerose des subchondralen Knochens und Bildung von Osteophyten und eventuell Knochenzysten. Osteoarthritis entsteht aufgrund unphysiologischer Biomechanik, die auf das Gelenk wirkt und den Versuch des Körpers das Gelenk zu stabilisieren (Brandt, Dieppe et al. 2009). Es werden drei ineinander übergreifende Stadien unterschieden, die zu einem progressiven Verlust des Gelenkknorpels führen. Zu Beginn kommt es durch Knorpelveränderungen auf molekularer Ebene zur Abnahme der Gelenkselastizität und Zugfestigkeit, welcher der Körper durch erhöhte Proliferation und metabolischer Aktivität der Chondrozyten entgegen zu wirken versucht. Dieser Zustand kann sich über mehrere Monate bis Jahre hinziehen bis zu dem Punkt, an dem ein vollständiger Knorpelverlust im Endstadium eintritt (Innes 2012). Im Laufe der Osteoarthritis-Progression kommt es zur phänotypischen Modifikation und Transformation der Knorpelzellen. Die Chondrozyten hypertrophieren und bilden Zellverbände. Ein Teil der Chondrozyten geht in Apoptose, während andere sich zu Makrophagen ähnlichen Zellen entwickeln. Der Wassergehalt der Knorpelmatrix nimmt zu und es kommt zu einem erhöhten Matrixumbau. Die Chondrozyten synthetisieren vermehrt Metalloproteinasen und dafür vermindert Matrixmoleküle, so dass der katabole Prozess mit der Zeit den anabolen überwiegt und der Gelenksknorpelverlust zunimmt (Henrotin, Sanchez et al. 2005). Die Schädigung des Gelenkknorpels beruht hauptsächlich auf mechanischen Faktoren und zusätzlich auf der Freisetzung von Interleukin-1 (IL-1) und TNF durch Chondrozyten. Dies führt folglich zu der bereits erwähnten Produktion von Matrix Metalloproteinasen. Des Weiteren kommt es zur Abschilferung von Knorpelzellverbänden, welche zu Synovitis führen (Brandt, Dieppe et al. 2009). Der subchondrale Knochen hat eine wichtige biomechanische Funktion, indem er die auf den Gelenksknorpel wirkenden Kräfte auf den epiphysären Knochen transferiert und verteilt (Chalmers, Dykes et al. 2006). Wolff's

Gesetz besagt, dass die auf den Knochen einwirkenden mechanischen Kräfte zu Knochenumbau führen (Wolff 1892). Der erhöhte Knochenumbau führt zu einer Zunahme der Knochendichte. Eine erhöhte Knochendichte im Vergleich zu gesunden Hunden konnte beim Femurkopf von Hunden mit früher Osteoarthritis des Hüftgelenkes festgestellt werden. Dabei liegen diese Orte erhöhter Knochendichte gleich unterhalb des geschädigten Gelenkknorpels (Chalmers, Dykes et al. 2006). Es herrscht Uneinigkeit darüber, ob die Knochenveränderungen im Laufe der Osteoarthritis eine Folge der Knorpeldegeneration ist, oder die Ursache dieser Degeneration darstellt. Neben dem veränderten Phänotyp der Chondrozyten zeigen auch Osteoblasten einen veränderten Phänotyp im Laufe der Osteoarthritis (Henrotin, Sanchez et al. 2005). Ein weiteres Charakteristikum osteoarthritischer Gelenke ist die Hypertrophie und Hyperplasie der Synovia und damit verbundenen Synovitis und Kapselfibrose (Brandt, Myers et al. 1991; Innes 2012). In der Synovialflüssigkeit findet man eine erhöhte Anzahl von Makrophagen, T-Lymphozyten und eine Zunahme von Immunglobulinen, Komplement und Zytokinen. Die Synovia zeichnet sich neben der Hyperplasie zusätzlich durch eine Infiltration mit Entzündungszellen und zunehmender Fibrose aus (Henrotin, Sanchez et al. 2005).

Verschiedene Studien zeigen auf, dass die erhöhte Beanspruchung von Gelenken mit bereits vorliegender Gelenkknorpelschädigung zu Osteoarthritis führt (Convery, Akeson et al. 1972; O'Connor, Visco et al. 1992). Wiederkehrende kleine und seltene starke Belastungen üben die gleichen schädigenden Auswirkungen auf den vorgeschädigten Gelenksknorpel aus. Daraus lässt sich schliessen, dass zusätzlich zur analgetischen Therapie degenerativer Gelenkserkrankungen eine restriktive kontrollierte Bewegung mit Vermeidung unnötiger Belastungen wichtig ist. (Vos, Interma et al. 2009).

Die Bedeutung der caninen Osteoarthritis liegt in der daraus resultierenden klinischen Symptomatik, welche mit Bewegungseinschränkung und chronischen Schmerzen einhergeht. Der genaue Mechanismus der Entstehung chronischer Schmerzen ist bis heute nicht abschliessend geklärt. Man weiss aber, dass bei der Schmerzentstehung nozizeptive Signale von peripheren Nervenendigungen zum Schutz des Körpers in das Dorsalhorn des Rückenmarks und von dort in den Hirnstamm, Hypothalamus, Thalamus und Hirnrinde weitergeleitet werden. Absteigende Nervenbahnen können die ins Rückenmark gelangten Signale durch Verstärkung oder Abschwächung modulieren. Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren im Gelenk führt zur peripheren Sensibilisierung der Nervenfasern und damit zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung im Zentralnervensystem (Schaible, Richter et al. 2009). Sowohl die Gelenkscapsel wie auch die Gelenksbänder werden durch A β -, A δ - und C-Fasern innerviert und freie Nervenfasern enden in allen Gelenksstrukturen mit Ausnahme von gesundem Gelenksknorpel (Innes 2012). Allerdings konnte aufgezeigt werden, dass von der subchondralen Knochenplatte ausgehend Blutgefässe und Nervenfasern in degenerierten Knorpel hinein spriessen können (Suri, Gill et al. 2007). Zusätzlich ist die im

Zuge der Osteoarthritis vermehrte Dehnung der Gelenkscapsel eine bedeutende Schmerzquelle, da die Gelenkscapsel besonders gut innerviert ist. Während einer Arthritis kommt es zu einer mechanischen Hyperalgesie aufgrund von Nozizeptoren, welche nur bei Vorhandensein von Entzündungsmediatoren auf mechanische Stimulation reagieren. Deshalb werden bereits physiologische Bewegungen des Gelenkes bei Osteoarthritis als schmerzhaft empfunden (Schaible and Schmidt 1983; Schaible and Schmidt 1985; Innes 2012). Ein wichtiger Neuromediator bei entzündlichen und neuropathischen Schmerzen ist der sogenannte ‚nerve growth factor‘ (NGF), dessen Synthese durch proinflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF induziert wird. Periphere Nozizeptoren, welche sich im entzündlich veränderten Gelenk vorfinden, werden durch NGF sensibilisiert. Es wurde eine erhöhte NGF-Konzentration in der Synovia von Hunden mit chronischer Lahmheit aufgrund von Osteoarthritis im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und solcher mit akuter Osteoarthritis und Lahmheit nachgewiesen. Die unterschiedliche NGF-Konzentration bei chronischer und akuter Osteoarthritis ist vermutlich auf die unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgänge während der akuten und chronischen Phase dieser progressiven Erkrankung zurückzuführen (Isola, Ferrari et al. 2011).

Neben der peripheren Sensibilisierung spielt bei chronischen Schmerzen auch die Sensibilisierung des Zentralnervensystems eine Rolle. Bei der zentralen Sensibilisierung sind aktivierte Neuronen bereits sensibilisiert und zeigen deshalb eine verstärkte Reaktion auf folgende Stimulationen und eine herabgesetzte Aktivierungsschwelle. Die zentrale Sensibilisierung beruht auf wiederholt erhöhten nozizeptiven Reizen aus der Peripherie (Mease, Hanna et al. 2011). Inwiefern die periphere und zentrale Sensibilisierung zu den chronischen Schmerzen bei der caninen Osteoarthritis beitragen ist unklar.

Da die Klinik akuter und chronischer Osteoarthritis mit starken Schmerzen verbunden ist, ist eine adäquate Analgesie eines der wichtigsten Ziele im Management degenerativer Gelenkserkrankungen um das Wohlbefinden des Patienten wieder herzustellen.

1.1.3 Hüftgelenksdysplasie (HD)

Die HD gehört zu den degenerativen Gelenkserkrankungen mit vererbbaaren und entwicklungsbedingten Anteilen und ist eine häufige Ursache für chronische Osteoarthritis beim Hund. Mit einer Rasse abhängigen Inzidenz von bis zu 70% ist es die häufigste orthopädische Erkrankung grosser Hunderassen (Bouw 1982).

Als eine der Ursachen für die Entstehung der HD wird eine Gelenksinkongruenz beobachtet, welche zu einer Gelenksinstabilität führt. Durch die Gelenksinstabilität kann es schon bei physiologischer Krafteinwirkung zu Deformationen und zu einer Verschiebung des Femurkopfes nach kraniodorsal kommen und dadurch zu einem nicht physiologischen Druck auf den Gelenksknorpel (Todhunter RJ 2002). Eine Hüftgelenksinstabilität und damit ein laxes Hüftgelenk tragen wesentlich zur Entstehung von Coxarthrose bei. Welche Ursachen

zur Entstehung eines instabilen Hüftgelenkes führen ist bis anhin nicht vollständig geklärt. Verschiedene Ursachen wie vermehrte Synoviaproduktion, hormonelle Faktoren, geringere Muskelmassen, schnelles Wachstum und Gewichtszunahme werden diskutiert. Die Laxheit des Hüftgelenkes kann durch Messungen wie dem Distraktionsindex bestimmt werden (Runge, Kelly et al. 2010). Die Wahrscheinlichkeit einer degenerativen Gelenkserkrankung bei gleich grossem Distraktionsindex ist beim Deutschen Schäferhund grösser als beim Rottweiler. Dies führte zu der Hypothese, dass grosse Muskelmassen (wie sie der Rottweiler im Gegensatz zum Deutschen Schäferhund besitzt) die Transformation der passiven Lockerheit des Hüftgelenkes in eine funktionelle Lockerheit während des Gehens vermindern (Smith, Mayhew et al. 2001). Es gibt auch Faktoren die keinen direkten Einfluss auf die Entstehung von Hüftgelenksdysplasie haben, sondern indirekt auf die Ausprägung der Coxarthrose bei bereits vorliegender Hüftgelenksdysplasie. Eine lebenslange vermehrte Futteraufnahme beim Labrador Retriever führte beispielsweise zu einer früheren Manifestation von Coxarthrose (Smith, Paster et al. 2006).

Typische radiologisch sichtbare Veränderungen bei Osteoarthritis des Hüftgelenkes sind Osteophyten am Femurkopf und -hals, am kranialen und kaudalen Azetabulum und eine subchondrale Sklerose des kraniodorsalen Azetabulumrandes. Solche degenerative Veränderungen entwickeln sich aber erst mit der Zeit. Aus diesem Grund wird die Hüftgelenkssubluxation weltweit als Indikator für mögliche HD-bedingte Osteoarthritis zur Hilfe herangezogen. Die dafür benötigte ventrodorsale Röntgenaufnahme der Hüftgelenke in Extension wird dabei zur Diagnose der Hüftgelenksdysplasie verwendet. Anhand dieser Röntgenaufnahme kann die Überdachung des Femurkopfes subjektiv beurteilt und der Norbergwinkel berechnet werden. Die subjektive Interpretation dieser standardisierten Röntgenaufnahme variiert aber stark zwischen verschiedenen geschulten Radiologen und zeigte eine hohe Rate an falsch-negativer HD-Beurteilungen, kann aber durch die Messung des Norbergwinkels quantifiziert werden (Verhoeven, Coopman et al. 2009; Powers, Karbe et al. 2010).

Es gibt weltweit verschiedene Graduierungssysteme. Die Orthopedic Foundation for Animals (OFA) der vereinigten Staaten teilt die Hüftgelenke anhand eines sieben Punkte ordinalen Graduierungssystems subjektiv ein. Die Hunde müssen dafür ein Mindestalter von 24 Monaten aufweisen. Ein direkter Vergleich der HD-Beurteilung des OFA mit dem Distraktionsindex zeigte auf, dass die OFA-Beurteilung das Vorkommen von HD unterschätzt (Powers, Karbe et al. 2010). In Europa, Asien, Russland, sowie Teilen von Südamerika findet Graduierungssystem der Fédération Cynologique Internationale (FCI) Anwendung. Die Hunde müssen hierfür ein Mindestalter von 12 Monaten aufweisen. Anhand der ventrodorsalen Röntgenaufnahme der Hüften in Extension wird der Norbergwinkel bestimmt. Dieser dient der Bestimmung der Hüftgelenkkongruenz. Zusätzlich wird eine Froschaufnahme angefertigt. Die Graduierung umfasst die Buchstaben A bis E, wobei A für

keine Anzeichen von HD steht (Flückiger 2008). Auch die Beurteilung durch das FCI-System zeigt eine schlechte Übereinstimmung zwischen verschiedenen geschulten Radiologen (Verhoeven, Coopman et al. 2009). In England, Neuseeland und Australien findet die HD-Beurteilung durch den British Veterinary Association/Kennel Club (BVA/KC) statt. Es werden ebenfalls ventrodorsale Röntgenbilder der Hüften in Extension bei Hunden mit einem Alter von mindestens 12 Monaten angefertigt. Es werden neun Merkmale beurteilt. Zwei davon beinhalten den Norbergwinkel und den Grad der Subluxation, die anderen sieben Merkmale beurteilen das Vorhandensein und die Stärke einer vorliegenden Osteoarthritis (Verhoeven, Fortrie et al. 2012). Die Übereinstimmung zwischen der HD-Beurteilung durch das BVA/KC und dem Distraktionsindex ist ebenfalls schlecht (Worth, Laven et al. 2009).

Ein neuerer Ansatz zur Identifikation von HD-betroffenen Hunden kommt vom Pennsylvania Hip Improvement Programm (PennHIP). Für diese Beurteilung werden drei Röntgenbilder angefertigt: eine ventrodorsale Aufnahme mit der Hüfte in Extension, eine Aufnahme in Kompression und eine in Distraktion. Die Distraktionsaufnahme dient der Berechnung des Distraktionsindex. Die Röntgenaufnahme in Kompression erlaubt die Beurteilung der Gelenkskongruenz. Für die Beurteilung bereits vorhandener osteoarthritischer Zubildung wird die ventrodorsale Extensionsaufnahme heran gezogen. Dies ermöglicht einen Vergleich des gemessenen Distraktionsindex mitmöglichen späteren osteoarthritischen Röntgenanzeichen. Der Distraktionsindex misst die relative Dislozierung des Femurkopfes zur Azetabulumpfanne während Stressröntgenaufnahmen des Beckens und ist damit ein Mass für die passive Laxheit des Hüftgelenkes. Es konnte ein sigmoidaler Zusammenhang zwischen dem Distraktionsindex und der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer degenerativen Gelenkserkrankung sowohl beim Deutschen Schäferhund als auch beim Golden Retriever, Labrador Retriever und Rottweiler aufgezeigt werden. Die Wahrscheinlichkeit nimmt dabei mit zunehmendem Distraktionsindex zu ($DI > 0.30$) (Smith, Mayhew et al. 2001). Auf die gleichen Ergebnisse kommt auch eine Studie, welche den Distraktionsindex als Risikofaktor für Coxarthrose bei der amerikanischen Bulldogge, beim Bernersennenhund, Neufundländer und Pudel untersuchte (Runge, Kelly et al. 2010).

1.1.4 Ellbogendysplasie (ED)

ED ist eine Erkrankung, die der chronischen Osteoarthritis im Ellbogen häufig vorangeht. Unter den Begriff ED fallen vier verschiedene erblich und entwicklungsbedingte Erkrankungen: isolierter Processus anconeus (UAP), Osteochondrosis/Osteochondritis dissecans (OC/OCD) des medialen Condylus humeri, fragmentierter Processus coronoideus medialis (FCP) und Inkongruenz des Ellbogengelenks (Bollinger 2002). Die ED ist eine erbliche Erkrankung, deren phänotypische Ausprägung von der Umwelt beeinflusst wird. Ein fragmentierter Processus coronoideus medialis, OC/OCD und die Gelenksinkongruenz kommen oftmals zusammen vor und werden daher als Erkrankung des medialen

Kompartiments zusammengefasst. UAP hat eine hohe Prävalenz beim Berner Sennenhund, Deutschen Schäferhund, Golden und Labrador Retriever, Mastiff, Neufundländer, Rottweiler und Bernhardiner (LaFond, Breur et al. 2002). Die betroffenen Hunde werden dem Tierarzt meist im Alter von weniger als einem Jahr vorgestellt. FCP ist die häufigste Form der ED beim Labrador Retriever, Golden Retriever und Berner Sennenhund. Die Inkongruenz des Ellbogengelenkes kommt beim Berner Sennenhund im Vergleich zum Labrador Retriever und Golden Retriever häufiger vor. Meistens kommt diese Inkongruenz in Kombination mit FCP vor. OC und OCD äussert sich radiologisch vorwiegend als sichtbare Einkerbung im Condylus humeri medialis und betrifft von den zuvor genannten Rassen am häufigsten den Golden Retriever (Lavrijsen, Heuven et al. 2012).

Zur ED-Diagnostik gehören die Anfertigung einer mediolateralen Röntgenaufnahme des Ellbogens in Flexion und Extension und eine craniocaudale Aufnahme. Die mediolaterale Aufnahme in Flexion dient der Beurteilung des Processus anconeus, während die mediolaterale Aufnahme in Extension nur bedingt der Beurteilung der Gelenkskongruenz und des Processus coronoideus dient. Oblique Aufnahmen projizieren den Processus coronoideus medialis zusätzlich heraus. Zur Evaluation von OC/OCD-Läsionen wird die craniocaudale Aufnahme herangezogen, welche ebenfalls bei der Beurteilung des Processus coronoideus hilft. Eine Studie zur Diagnostik der Erkrankung des medialen Kompartiments zeigte auf, dass Röntgenaufnahmen eine schlechte Sensitivität besitzen (Punke, Hulse et al. 2009). Sensitiver hierfür sind die Arthroskopie oder Computertomographie. Ein auf der lateralen Aufnahme schlecht abgrenzbarer Processus coronoideus medialis und eine subtrochleare Sklerose der Ulna weisen auf einen abnormalen Processus coronoideus medialis hin (Smith, Fitzpatrick et al. 2009). OC/OCD Läsionen zeigen sich als strahlendurchlässige Läsionen an der Trochlea humeri und subkondyläre Sklerose. Eine Ellbogeninkongruenz kann sich auf der lateralen Aufnahme als Stufe zwischen Radius und Ulna zeigen.

1.2 Evaluation chronischer Schmerzen

Die Bedeutung der degenerativen Gelenkserkrankungen liegt in der daraus resultierenden klinischen Symptomen und den damit verbundenen chronischen Schmerzen. Das Erkennen von Schmerzen und Einschätzen der Stärke des Schmerzes ist eine Schwierigkeit, mit der sich sowohl die Humanmedizin (non verbale Patienten wie Kinder oder Demenzerkrankte) als auch die Veterinärmedizin konfrontiert sieht. Als Reaktion auf akute schmerzhafte Stimuli können Verhaltensänderungen wie Aggression und bei Pathologien des Bewegungsapparates Lahmheit beobachtet werden. Das Einschätzen chronischer Schmerzen ist oftmals noch schwieriger als bei akuten Schmerzen. Schmerzempfindungen sind mit Veränderungen des physiologischen Verhaltensmusters, welches sich schon individuell unterscheidet, verbunden. Oftmals bleibt verändertes Verhalten vom Besitzer unbemerkt, da es schleichend beginnt, wie dies bei chronischen Schmerzen durch chronische Krankheitsprozesse oftmals der Fall ist. Es

ist deshalb wichtig, die Besitzer darauf aufmerksam zu machen, dass eine geringere Futteraufnahme, reduzierter Spieltrieb, reduzierte Bereitschaft für Spaziergänge oder auch andere Änderungen des Verhaltensmusters nicht ausschliesslich auf „das Alter“ des Hundes zurückzuführen sind. Um pathologische Ursachen und damit verbundene akute oder chronische Schmerzen erkennen zu können, braucht es eine gründliche klinische Untersuchung und allfällige weitere Abklärungen. Es ist essentiell, die Besitzer nach Verhaltensauffälligkeiten zu fragen und solche Hinweise bei der Anamnese wahrzunehmen. Da allgemein bekannt ist, dass die Hunde in einer fremden Umgebung ein verändertes Verhalten als Zuhause zeigen können, ist die Befragung der Besitzer für den klinischen Alltag als auch für die Evaluation von Behandlungsmethoden in klinischen Studien essentiell (Anesthesiologists 1998). Damit chronische Schmerzen besser wahrgenommen bzw. eingeschätzt werden können und damit die Effektivität einer Behandlungsmethode bei chronischen Schmerzzuständen aufgezeigt werden kann, werden in klinischen Studien Besitzerfragebogen, welche einer multifaktoriellen deskriptiven Skala entsprechen, als Messinstrument chronischer Schmerzen verwendet (Hielm-Bjorkman, Kuusela et al. 2003; Wiseman-Orr, Nolan et al. 2004; Wiseman-Orr, Scott et al. 2006; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009). Idealerweise ist ein solcher Fragebogen in der Sprache der Patientenbesitzer validiert worden, da dies das Verständnis und die Genauigkeit eines solchen Fragebogens erhöht.

Es gibt verschiedene Schmerzbewertungssysteme, die in der Humanmedizin und auch in der Veterinärmedizin in unterschiedlichen Studien Anwendung finden. Diese werden auch in der Klinik von medizinischem Fachpersonal eingesetzt, falls der Patient nicht verbal ist. Einfache deskriptive Schmerzskalen, teilen das Schmerzempfinden als keine, milde, moderate oder starke Schmerzen ein. Aufgrund der Einteilung in nur einige Stufen ist die Sensitivität solcher Skalen gering. Multifaktorielle numerische Schmerzskalen sind oftmals von geringer Sensitivität und Spezifität, werden aber häufig zur Schmerzbeurteilung verwendet (Hielm-Bjorkman, Kuusela et al. 2003; Peterson and Keefe 2004; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009). Häufig finden auch so genannte ‚visual analogue scale‘ (VAS) Anwendung, bei der Null am linken Ende einer Linie keine Schmerzen und 100 am anderen Ende maximales Schmerzempfinden bedeutet (Mathews 2000). In der Humanmedizin werden solche VAS zur Einschätzung der Stärke der Schmerzen und zur Beurteilung des Therapieerfolges oftmals eingesetzt und werden als zuverlässig eingestuft.

1.3 Management degenerativer Gelenkserkrankungen

Die Behandlung degenerativer Gelenkserkrankungen besteht aus einer multimodalen Therapie. Dies zeigt sich in der grossen Vielfalt von Therapieformen, die bei akuter und chronischer Osteoarthritis angewendet werden, wobei nicht alle auf gleicher Evidenz basieren. Nicht zu vernachlässigen ist neben den invasiven und nicht invasiven Therapien das

Gewichtsmanagement. Es konnte einerseits aufgezeigt werden, dass bei Hunden mit Coxarthrose durch eine Gewichtsreduktion eine Reduktion der Lahmheit erreicht werden kann. Andererseits wirkte eine lebenslange restriktive Fütterung präventiv oder führte zu einem verzögerten Auftreten von Coxarthrose (Impellizzeri, Tetrack et al. 2000; Smith, Paster et al. 2006). Eine lebenslange restriktive Futteraufnahme führte auch zu einem zeitlich späteren Auftreten von Osteoarthritis des Ellbogengelenks. In einer Studie mit 48 Labrador Retrievern lebten die restriktiv gefütterten Hunde im Median 1,8 Jahre länger, entwickelten im Laufe ihres Lebens aber nicht weniger häufig Ellbogenarthrose. Die Autoren schlossen daraus, dass die restriktive Fütterung die Ellbogenarthrose nicht verhindert, aber zu einem späteren Zeitpunkt im Leben symptomatisch werden lassen kann, als bei nicht restriktiv gefütterten Hunden (Huck, Biery et al. 2009). Sowohl bei Ellbogen- als auch bei Coxarthrose führt eine Gewichtsabnahme von 6.10–8.85% über mehrere Wochen bei obesen Hunden zu einer Verbesserung der Lahmheit. Der positive Effekt überwiegt bei Vorderbeinlahmheiten. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass 60% des Körpergewichtes von den Vordergliedmassen getragen werden und sich damit eine Gewichtsreduktion verstärkt entlastend auf diese auswirkt (Marshall, Hazewinkel et al. 2010).

1.3.1 Chirurgisches Management

Verschiedene chirurgische Interventionen wurden als Therapieoptionen bei chronischer Osteoarthritis beschrieben. Einige davon, so zum Beispiel Korrekturosteotomien, sind in einem frühen Stadium unter spezifischen Voraussetzungen indiziert, andere Eingriffe wie Arthrodesen erst bei refraktären chronischen Schmerzen. Arthrodesen eignen sich insbesondere für Gelenke mit physiologisch kleinen Bewegungsradien, aber auch beim Schultergelenk ist eine gute Akzeptanz beschrieben worden (Innes 2012). Bei Korrekturosteotomien des Ellbogengelenkes wird die Gelenkskonfiguration durch eine Radiusverlängerung, eine dynamische Ulna- oder Humerusosteotomie verändert. Diese chirurgischen Eingriffe können in einem frühen Stadium der caninen Osteoarthritis bei spezifischen Erkrankungen erwogen werden. Freie Gelenkskörper wie beispielsweise freie Knorpelschuppen bei OCD oder ein medialer FCP als Teil des ED-Komplexes sind eine Indikation für ein Débridement des Ellbogengelenkes. Das dabei durchgeführte Débridement mit Entfernung vorhandener Fragmente kann sowohl durch eine Arthrotomie als auch einer Arthroskopie erfolgen. Durch die Entfernung subchondralen Knochens und Entstehung von Mikrofrakturen wird eine Blutung und Neovaskularisation eingeleitet. Die dadurch hervorgerufene Heilung führt zur Bildung von Faserknorpel (Schulz 2012). Die Mikrofraktur- und Abrasions-Arthroplastie kurbelt die Heilung von Knorpelläsionen jedoch kaum an.

Eine weitere Therapieoption ist eine totale Endoprothese, deren Einsatz aber nicht bei allen Gelenken gleich zufriedenstellende Ergebnisse liefert. Die totale Hüftgelenksarthroplastie

wird seit 1970 durchgeführt. Es wird zwischen der zementierten und zementlosen Hüftgelenksarthroplastie unterschieden, welche beide zum Ziel haben eine nahezu normale Gelenkfunktion wiederzuerlangen (Roush 2012). Zur Behandlung der HD und Coxarthrose wird auch die sogenannte PIN-Methode angewendet, welche eine Pectineusmyoektomie, eine Iliopsoastenotomie und Neurektomie der ventralen Gelenkscapsel beinhaltet. Die erste Ellbogenprothese wurde im Jahre 1989 bei einem Labrador Retriever mit Osteoarthritis im Endstadium eingesetzt. Es wird zwischen den früher verwendeten gekoppelten und den neueren nicht gekoppelten Ellbogenersatzgelenken unterschieden. Aufgrund der möglichen Komplikationen und dem fehlenden Langzeitbeobachtung wird die Ellbogenprothese noch nicht grossflächig eingesetzt (Guillou 2012).

1.3.2 Medikamentelles Management

Die verschiedenen Medikamente, die bei Osteoarthritis angewendet werden, können in Symptom modifizierende Substanzen, welche zur Schmerzreduktion eingesetzt, und in Struktur modifizierende Substanzen eingeteilt werden.

1.3.2.1 Symptom modifizierende Substanzen

Zur Schmerzbekämpfung werden häufig Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) oder Analgetika anderer Wirkungsgruppen, wie Opioide, eingesetzt. NSAIDs greifen in die Umwandlungskaskade der Arachidonsäure in Prostaglandine und Thromboxane ein, indem sie die Cyclooxygenase-Enzyme, welche die Umwandlung katalysieren, hemmen. NSAIDs werden sowohl kurzzeitig als auch als Langzeittherapie angewendet. Einige Studien konnten aufzeigen, dass eine Langzeittherapie vorzuziehen ist und nicht mit einem grösseren Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen zu rechnen ist. Ob der positive Effekt einer Langzeittherapie auf eine stärkere Reduktion der Schmerzen oder aufgrund einer funktionellen Verbesserung durch eine stärkere Mobilität dank Schmerztherapie zurückzuführen ist, ist unklar (Innes, Clayton et al. 2010). Es wird vermutet, dass die NSAIDs nicht nur einen peripheren antiinflammatorischen Effekt haben, sondern auch eine zentrale analgetische Wirkung ausüben. Denkbare Mechanismen sind sowohl eine Hemmung der Prostaglandin-Synthese, Eingreifen in zentrale Opioid- und Serotonin-Aktivitäten, als auch die Beeinflussung exzitatorischer Aminosäuren des Zentralnervensystems (Innes 2012). Durch NSAIDs werden die zwei Cyclooxygenase Isoenzyme Prostaglandin Synthase-1 (COX-1) und Prostaglandin Synthase-2 (COX-2) gehemmt. COX-1 Enzyme sind konstitutive Enzyme und hauptsächlich für physiologische Abläufe in verschiedenen Geweben verantwortlich, während COX-2 Enzyme neben ihrem Vorkommen in der Mukosa des Pylorus und Duodenums vorwiegend im Verlaufe von Entzündungsreaktionen induziert werden. Die NSAIDs werden oftmals anhand ihrer überwiegenden COX-1- versus COX-2-Hemmung eingeteilt, obwohl die Angaben dieses COX-1/COX-2 Verhältnis je nach Studiendesign stark variiert. Der Standard zur Ermittlung der COX-1/COX-2 Spezifität ist

deren Bestimmung anhand der in Vivo oder in Vitro Messung von COX-2 Produkten (Prostaglandin E-2) der Leukozyten und COX-1 Produkten (Thromboxane) der Thrombozyten im Vollblut. Durch eine mögliche Akkumulation des Wirkstoffs in Zellen oder dessen Biotransformation im Körper ist eine davon abweichende COX-1/COX-2 Spezifität im klinischen Alltag zu erwarten. Mit dem Wissen von zwei Isoenzymen wurde der Fokus auf die Herstellung von COX-2 spezifischen NSAIDs gesetzt. Die von COX-2 spezifischen NSAIDs erwarteten geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen konnten bisher nicht mit genügender Evidenz nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die COX-2 Enzyme nicht nur an Entzündungsreaktionen beteiligt sind, sondern auch in der Angiogenese oder der Heilung von gastroduodenalen Ulzera eine Rolle spielen. Ausserdem scheint der enterohepatische Kreislauf der NSAIDs ebenfalls mit dem Erscheinen von gastrointestinalen Komplikationen assoziiert zu sein (Papich 2008).

Sowohl COX-1 als auch COX-2 Enzyme sind im Zentralnervensystem nachgewiesen worden. Vermutlich sind sie für die zentrale Sensibilisierung mitverantwortlich, die bei physiologischen Bewegungen eines osteoarthritischen Gelenkes zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung führt (Livingston 2000). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von NSAIDs betreffen den Gastrointestinaltrakt. Durch Diffusion der NSAIDs in die gastrointestinale Mukosa kommt es zu einer direkten Irritation der Schleimhaut. Ausserdem führt die verminderte Prostaglandin-Synthese zu einer Reduktion der gastrointestinalen Durchblutung, Schleimproduktion und Reparationsmechanismen und damit zu einer erhöhten Anfälligkeit für Noxen. Dabei scheinen die COX-1 Enzyme vorwiegend eine protektive Rolle im Magen zu haben, während die COX-2 Enzyme vor allem für die Protektion der duodenalen Mukosa zuständig sind. Bei Hypotension ist mit einer möglichen Nierenschädigung zu rechnen, da die Prostaglandine eine bedeutende Rolle in der Regulation der Nierendurchblutung und Aufrechterhaltung der Tubulusfunktion haben. Bei bereits vorliegender chronischer Niereninsuffizienz ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglich. Zusätzlich zu den gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen können alle NSAIDs potentiell hepatotoxisch sein, da sie in der Leber metabolisiert werden (Papich 2008). Zu den Wirkungen und Nebenwirkungen von NSAIDs gibt es eine Vielzahl von Pro- und Kontraststudien.

Carprofen, einer der in der Veterinärmedizin am häufigsten untersuchten vorwiegende COX-2 Hemmer, führt zu einer signifikanten Reduktion der Symptome bei caniner Osteoarthritis. In einer Studie konnte aufgezeigt werden, dass Carprofen ein protektiver Effekt auf den Gelenksknorpel ausübt. Hunde mit experimentell induzierter Osteoarthritis des Kniegelenkes zeigten durch die Anwendung von Carprofen eine reduzierte Progression der Knorpelläsionen und geringere Bildung an Osteophyten (Pelletier, Lajeunesse et al. 2000).

Es gibt auch NSAIDs, welche neben den Cyclooxygenase- auch die Lipooxygenase (LOX)-Enzyme hemmen. Zu dieser Gruppe gehört sowohl Licochalcone als auch das besser untersuchte

Tepoxalin(Papich 2008).Licofelone führt neben dem inhibitorischen Effekt auf die COX- und LOX-Enzyme zusätzlich zu einer Reduktion der Knorpeldegeneration von osteoarthritischem Knorpel und hat somit auch eine strukturmodifizierende Komponente (Boileau, Martel-Pelletier et al. 2002). Die Hemmung der Knorpeldegeneration ist auf eine Inhibition der Apoptoseinduktion der Chondrozyten zurückzuführen. Induziert wird diese sowohl durch COX-2 Enzyme als auch durch die induzierbare Stickstoffmonooxid-Synthase (iNOS) und damit durch Prostaglandin E-2 (PGE-2) und Stickstoffmonooxid (NO), welche die für die Apoptose verantwortlichen Caspase-Enzyme aktivieren. Es konnte in einer in vivo Studie gezeigt werden, dass Licofelone hemmend auf proapoptotische Faktoren und damit auf die Apoptose der Chondrozyten wirkt (Boileau, Martel-Pelletier et al. 2002). Des Weiteren führte eine in vivo Therapie mit Licofelone zu einer reduzierten Freisetzung von ‚insulin-like growth factor‘, PGE-2 und Urokinase-Plasminogen-Aktivator und damit einer Hemmung des abnormalen Metabolismus subchondraler Osteoblasten und subchondraler Sklerose (Lajeunesse, Martel-Pelletier et al. 2004). Tepoxalin konnte sowohl eine Hemmung der COX-1 Aktivität in der gastrointestinalen Mukosa als auch der COX-2 Aktivität in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen werden. Eine erhöhte Produktion von Leukotrienen, welche zu einer Beeinträchtigung der Durchblutung der Magenschleimhaut führen, wurde in Zusammenhang mit NSAIDs-Therapien nachgewiesen. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass der Metabolismus der Arachidonsäure bei einer Hemmung der COX-Enzyme verstärkt über die Produktion von Leukotrienen durch die 5-LOX-Enzyme abläuft. Tepoxalin hat einen hemmenden Effekt auf die 5-Lipoxygenase (Johnston 1997).Zusätzlich zum inhibitorischen Effekt auf die COX- und LOX-Enzyme, konnte für Tepoxalin auch eine statistische signifikante Reduktion des Kollagenabbaus in einer Studie mit einem in vitro Model für Osteoarthritis aufgezeigt werden (Macrory, Vaughan-Thomas et al. 2009). In höherer als bei oraler Administration empfohlener Dosierung hat Tepoxalin in vitro auch einen proapoptotischen Effekt auf Synovialzellen. Vermutlich beruht die Zytotoxizität auf der Hemmung der LOX-Enzyme (Sunaga, Oh et al. 2012). Resultate verschiedener Studien lassen vermuten, dass sowohl Tepoxalin als auch Licofelone zusätzlich zur Inhibition der COX- und 5-LOX-Enzyme und damit Entzündungsreaktion, mindestens auf die Progression experimentell induzierter Osteoarthritis hemmend wirken (Jovanovic, Fernandes et al. 2001; Pelletier, Boileau et al. 2005).

Neben den am häufigsten eingesetzten NSAIDs werden auch andere Analgetika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen bei chronischen Gelenksschmerzen verwendet. Deren Wirkungsmechanismen und Effektivität sind nicht gleichermassen geklärt. Es gibt beispielsweise keine klinischen Studien über die Effektivität und Nebenwirkungen von Acetaminophen und Acetylsalicylsäure, welche beide als Analgetika bei Osteoarthritis beim Hund eingesetzt werden(Johnston, McLaughlin et al. 2008).Die analgetische Wirkung von Acetaminophen kommt vermutlich durch die Aktivierung von Cannabinoid-Rezeptoren im zentralen Nervensystem zustande. Ein anderer möglicher Wirkungsmechanismus ist die

Ankurlung der serotonergen, inhibitorischen Schmerzbahnen (Innes 2012). Aufgrund des Nachweises einer durch Aspirin getriggerten Lipoxin Produktion, welche protektiv auf die gastrointestinale Schleimhaut wirkt und durch COX-2 Hemmer gehemmt wird, wird bei einem Wechsel von Aspirin auf COX-2 Hemmer eine Washout-Zeit von einigen Tagen empfohlen (Papich 2008).

Tramadol, ein zentral wirksames Analgetika aus der Gruppe der Opioide, übt über verschiedenen Mechanismen eine analgetische Wirkung aus. Einerseits wirkt Tramadol hemmend auf Opioid-Rezeptoren und die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, andererseits auch über die zentrale Hemmung von proinflammatorischen Zytokinen. Tramadol beziehungsweise vorwiegend dessen M1-Metabolit hat eine Affinität für periphere μ -Rezeptoren, welche sich auch in Synovialgelenken vorfinden. Die Aktivierung dieser μ -Rezeptoren führt zu einer reduzierten Freisetzung des Neuropeptid Substanz P, welches von den das Gelenk innervierenden afferenten Nervenfasern freigesetzt wird und proinflammatorisch und über eine Sensibilisierung von Afferenzen proalgetisch wirkt. Sowohl Tramadol als auch dessen M1-Metabolit konnten nach oraler Administration von Tramadol in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen werden (Pommer 1958). Als Nebenwirkung von Tramadol ist in der Humanmedizin neben Übelkeit, Erbrechen und Benommenheit auch das Auftreten des Serotonin-Syndroms beschrieben (Johnston, McLaughlin et al. 2008). Tramadol wird bei caniner Osteoarthritis als Analgetika eingesetzt. Der wissenschaftliche Wirkungsnachweis fehlt allerdings weitgehend. Eine durch die Besitzer feststellbare Mobilitätssteigerung durch Tramadol bei caniner Osteoarthritis ist beschrieben. Am stärksten sichtbar war diese Verbesserung beim Aufstehen und Treppensteigen (Malek, Sample et al. 2012).

Amantadine, Gabapentin und Amitriptyline werden ebenfalls bei chronischen Schmerzen eingesetzt. Amantadine, hemmt die Weiterleitung chronischer Schmerzen über die Blockade der N-methyl-D-aspartate-Rezeptoren im dorsalen Rückenmarkshorn. Ursprünglich wurde Amantadine als Virostatikum und bei Parkinson Patienten eingesetzt (Innes 2012). In Kombination mit Meloxicam konnte ein positiver Effekt bei der Behandlung chronischer caniner Osteoarthritis beobachtet werden (Lascelles, Gaynor et al. 2008). Gabapentin, welches eine ähnliche Struktur wie γ -Aminobuttersäure aufweist, wird bei neurogenen Schmerzen angewendet. Es gibt jedoch keine klinischen Studien über die Effektivität von Gabapentin bei caniner Osteoarthritis. Dasselbe gilt für Amitriptyline, ein tricyklisches Antidepressiva, dessen Wirkung vermutlich über die Hemmung der Norepinephrine und Serotonin Wiederaufnahme zustande kommt, aber als Analgetika bei Osteoarthritis klinisch nicht evaluiert wurde (Johnston, McLaughlin et al. 2008).

Kortikosteroide werden bei caniner Osteoarthritis sowohl oral als auch intraartikulär eingesetzt. Die intraartikuläre Injektion von Kortikosteroiden beim Hund ist aber aufgrund einer möglichen degenerativen Wirkung auf den Gelenksknorpel in der Literatur sehr

umstritten. Kortikosteroide haben nachweislich eine antiinflammatorische Wirkung, können aber bei Langzeittherapie durch Hemmung der Kollagen- und Proteoglykan-Synthese knorpeltoxisch wirken (Innes 2012).

1.3.2.2 Struktur modifizierende Substanzen

Unter dem Begriff ‚Struktur modifizierende Substanzen‘ versteht man Zusatzstoffe, die einen positiven Effekt auf osteoarthritische Gelenke versprechen. Als Struktur modifizierend werden sie deshalb bezeichnet, weil sie eine fördernde Wirkung auf die Knorpelregeneration oder eine hemmende Wirkung auf die Knorpeldegeneration versprechen. Es gibt eine Vielzahl von Untersuchungen (Read, Cullis-Hill et al. 1996; Innes, Barr et al. 2000; Brandt, Smith et al. 2004) über solche Struktur modifizierende Substanzen, welche bezüglich des Wirkungsnachweises von unterschiedlicher Qualität sind. In einem Review von Aragon von 2007 wurden diese kritisch evaluiert und beurteilt. Teilweise zeigten gleiche Substanzen inkonsistente Resultate und oftmals wurde die klinische Wirksamkeit bei Osteoarthritis untersucht, nicht jedoch die Struktur modifizierende Wirkung der Substanzen (Aragon, Hofmeister et al. 2007). Die meisten dieser Substanzen werden per oral verabreicht. Es gibt aber auch Substanzen, die intraartikulär injiziert werden wie beispielsweise die Hyaluronsäure.

Eine klinische Studie, welche die Wirkung intraartikulärer Injektionen von Hyaluronsäure bei caniner Osteoarthritis untersuchte, konnte durch objektive Beurteilung keine klinische Verbesserung feststellen (Brandt, Smith et al. 2004). Aragon beurteilte diese Studienresultate als gering nachweisorientiert (Aragon, Hofmeister et al. 2007). Inkonsistente Resultate gibt es über die Anwendung von Pentosan Polysulfaten bei caniner Osteoarthritis, die oral oder intraartikulär verabreicht werden können. Es gibt Beobachtungen, die einen subjektiv festzustellenden Effekt unterstützen und solche, die keinen positiven Effekt nachweisen konnten (Read, Cullis-Hill et al. 1996; Innes, Barr et al. 2000; Aragon, Hofmeister et al. 2007). Allerdings wurde für Pentosan Polysulfate auch schon ein anabolischer Effekt auf die Chondrozyten und damit verbunden eine erhöhte Produktion von Komponenten der extrazellulären Knorpelmatrix und ebenso eine Hemmung der Genexpression der Metalloproteinasen, welche für die Knorpeldegradation zuständig sind, nachgewiesen (Henrotin, Sanchez et al. 2005). In vivo Untersuchungen zeigten, dass Pentosan Polysulfate fördernd auf die Synthese von Hyaluronsäure wirken. Allerdings wurde dies bei Ratten mit Entzündungen der Subcutis nachgewiesen. Die Autoren schlossen daraus, dass Pentosan Polysulfate vermutlich auch fördernd auf die Hyaluronsäuresynthese bei Arthritiden sind (Francis, Hutadilok et al. 1993). Einen geringen klinisch wahrnehmbaren positiven Effekt konnte für polysulfatierte Glycosaminogycane nachgewiesen werden. Allerdings war dieser Effekt statistisch nicht signifikant (de Haan, Goring et al. 1994). P54FP wird aus der indischen und javanischen Gelbwurzel extrahiert und soll antioxidantisch und antiinflammatorisch

wirken. Ein positiver Effekt dieser Substanz konnte subjektiv festgestellt werden (Innes, Fuller et al. 2003).

1.3.2.3 Nahrungsergänzungsmittel

Durch die Zufütterung von sogenannten Chondroprotektiva wird eine Substratbereitstellung für die Kollagen- und Hyaluronsynthese erhofft. Zusätzlich sollen sie auf entzündliche Prozesse antioxidantisch und modifizierend wirken. Nahrungsergänzungsmittel können entweder dazu gefüttert werden oder in funktioneller Diätahrung enthalten sein.

In mehreren Studien konnte ein positiv klinisch nachweisbarer Effekt für Omega-3-Fettsäuren festgestellt werden (Roush, Cross et al. 2010; Roush, Dodd et al. 2010). Omega-3-Fettsäuren sind beispielsweise in Fischöl und in Leinöl enthalten und werden oral verabreicht. Die Wirkung kommt vermutlich durch Eingreifen der Omega-3-Fettsäuren in den Eicosanoid-Metabolismus und damit der Produktion von weniger stark inflammatorisch wirkenden Prostaglandinen zustande. Zusätzlich gibt es Hinweise für eine mögliche reduzierte Produktion von Knorpel degradierenden Enzymen, COX-2 Enzymen und Zytokinen. Für Grünlippmuschel-Pulver konnten die meisten Studien einen klinischen Effekt nachweisen, welcher vermutlich durch eine inhibitorische Wirkung auf die COX- und LOX-Enzyme zustande kommt. Für Glukosamin- als auch Chondroitin-Sulfate konnte zwar eine klinische Verbesserung aufgezeigt werden, aber aufgrund des Studiendesigns sind diese Resultate als nicht stark nachweisorientierend zu beurteilen (Vandeweerd, Coisnon et al. 2012). In vitro konnte sowohl für Chondroitin- als auch Glukosamin-Sulfate eine erhöhte Produktion von Proteoglykanen durch Chondrozyten gemessen werden. Ausserdem konnte durch Hemmung der COX-2 Enzyme ein antiinflammatorischer Effekt nachgewiesen werden (Henrotin, Sanchez et al. 2005).

Diese Nahrungsergänzungsmittel und damit auch deren Wirksamkeit wurden in den durchgeführten klinischen Studien oftmals als Einzelkomponenten untersucht. Aus diesem Grund können die Studienresultate nicht bedenkenlos auf verschiedene Produkte, die diese Zusatzstoffe enthalten, extrapoliert werden. Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und somit die Wirksamkeit könnten je nach Zubereitung, Verabreichungsform und Zusatzstoffen unterschiedlich sein.

1.3.3 Manuelle Therapie

Neben der multimodalen Therapie mit Medikamenten unterschiedlicher Wirkstoffgruppen, werden auch eine Reihe verschiedener manueller Rehabilitationsformen bei caniner Osteoarthritis angewendet. Während die physiotherapeutischen Interventionen zur unterstützenden Behandlung der Osteoarthritis in der Humanmedizin wissenschaftlich belegt sind, fehlen in der Veterinärmedizin fundierte Studien. Durch täglich durchgeführte passive Bewegungstherapien der einzelnen Gelenke und der gesamten Gliedmasse wird versucht die

physiologische Beweglichkeit (Range of Motion; ROM) der Gelenke so gut wie möglich zu erhalten oder wieder zu erlangen. Ausserdem wird dadurch Kontrakturen vorgebeugt und der Blut- und Lymphfluss zusätzlich unterstützt. Dehnübungen der Muskulatur, Gleichgewichtsübungen und Massagen sollen die Beweglichkeit und das Wohlbefinden des Hundes erhöhen. Neben regelmässiger Physiotherapie sind täglich kontrolliert durchgeführte Spaziergänge essentiell. Dabei sind kurzzeitige wiederholte Bewegungen langen Spaziergängen vorzuziehen (Johnston, McLaughlin et al. 2008). Eine Studie von Evamaria Mlacnik et al. untersuchte den Effekt von reduzierter Kalorienaufnahme in Kombination mit moderater oder intensiver Physiotherapie bei übergewichtigen Hunden mit Osteoarthritis. Hunde, die zusätzlich zur täglich durch die Besitzer durchgeführten Physiotherapie zweimal wöchentlich intensive Physiotherapien mit transkutaner elektrischer Nervenstimulation (Elektrotherapie) erhielten, zeigten ein besseres klinisches Ergebnis (Mlacnik, Bockstahler et al. 2006). Ein individuell dem jeweiligen Patienten angepasstes Schmerzmanagement ist essentiell bevor mit einem Physiotherapieprogramm begonnen werden kann. Unterwasserlaufbänder sind eine gute Möglichkeit, gelenkschonend verlorene Muskelmassen wieder aufzubauen, den ROM der Gelenke zu erhöhen und gleichzeitig den Herzkreislauf zu trainieren. Neben der Physiotherapie mit passiven Bewegungen der Gelenke, Massagen und kontrollierten aktiven Bewegungsabläufen, gehört auch die Kälte- und Wärmetherapie zu den unterstützenden Massnahmen. Bei akuter Osteoarthritis kann durch lokale Anwendung von Kühlpackungen neben einer Muskelrelaxation eine verminderte Nervenleitung und damit eine leichte analgetische Wirkung erreicht werden. Die Kältetherapie führt zu lokaler Vasokonstriktion, wodurch der Blutfluss und die Ödembildung reduziert werden. Patienten mit chronischer Osteoarthritis profitieren dagegen von lokaler Wärmetherapie. Die Wärme führt zu einem erhöhten lokalen Blutfluss und reduziert Muskelspasmen und Gelenkssteife (Johnston, McLaughlin et al. 2008).

Akupunktur wird als Schmerztherapie bei caniner Osteoarthritis ebenfalls angewendet. Durch Stimulation der Akupunkturpunkte kommt es durch Freisetzung von Serotonin und endogenen Opioiden zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung im Zentralnervensystem (He 1987). Funktionelle Magnetresonanz Studien des menschlichen Gehirns konnten durch Stimulation von Akupunkturpunkten eine Aktivierung absteigender antinozizeptiver Nervenbahnen und eine Hemmung des limbischen Systems aufzeigen (Mittleman and Gaynor 2000). Es gibt verschiedene Arten wie die Akupunkturpunkte, die sich unterhalb der gesamten Körperoberfläche befinden und aus einem Bündel von neurovaskulären und lymphatischen Bahnen besteht, stimuliert werden können. Zur Stimulation der Akupunkturpunkte werden in der klassischen Akupunktur Nadeln verwendet. Der Effekt kann durch elektrische Stimulation oder Erwärmung der Nadeln intensiviert oder verlängert werden. Allerdings konnte eine Studie, welche den Effekt von elektrostimulierter Akupunktur bei chronischer Ellbogengelenks-Arthritis beim Hund untersuchte, keine objektive messbare Wirkung feststellen (Kapatkin, Tomasic et al. 2006). Durch Injektion von Flüssigkeit oder Implantation

von Goldperlen soll eine verlängerte Wirksamkeit erreicht werden. Es wurde kein objektiver Effekt in einer Studie festgestellt, in der bei HD erkrankten Hunden Goldperlen durch Akupunkturpunkte implantiert wurden (Bollinger 2002). Eine subjektive Verbesserung der Lahmheit bei Coxarthrose durch Implantation von Goldperlen konnte hingegen nachgewiesen werden. Die Besitzer beurteilten das Ansprechen auf die Goldimplantation in einer Placebo kontrollierten Studie mittels eines ‚visual analogue scale‘ (VAS) für Schmerzen und eines weiteren VAS für die Gelenksdysfunktion. Nach einigen Monaten zeigte der Mittelwert des VAS zur Schmerzbeurteilung im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion um 65%. Der VAS zur Beurteilung der Dysfunktion der Hüftgelenke zeigte ebenfalls eine Reduktion des Mittelwertes um 64% an. Durch die Evaluation der Tierärzte wurde hingegen kein Unterschied in der Schmerzhaftigkeit und Lahmheit zwischen der Placebo-Gruppe und der Therapie-Gruppe festgestellt. Im Follow-up dieser Studie konnte aufgezeigt werden, dass die von den Besitzern beurteilte Lahmheitsreduktion mindestens 24 Monaten andauern konnte (Jaeger, Larsen et al. 2006; Jaeger, Larsen et al. 2007).

1.3.4 Physikalische Therapie

Durch therapeutische Ultraschallanwendung wird auch in tieferen Geweben Wärme erzeugt, die schmerzreduzierend wirkt. Therapeutisch angewendete Ultraschallwellen sollen die Heilung durch Erhöhung des Zellmetabolismus und durch die Durchblutungsförderung unterstützen. Laseranwendungen im Infrarotbereich und Elektrostimulation werden ebenfalls zur Schmerzkontrolle bei Osteoarthritis beim Menschen und Hund angewendet (Johnston, McLaughlin et al. 2008). Die Lasertherapie, deren Wirkungsmechanismus nicht genau bekannt ist, führt zu einer Schmerzlinderung, reduziert Muskelspasmen und erhöht die lokale Durchblutung (Rychel 2010). Eine weitere Therapie, die ebenfalls schon zur Schmerzreduktion bei caniner Osteoarthritis angewendet wurde, ist die extrakorporale Stosswellentherapie. Die transkutane Anwendung hochenergetischer Wellen soll schmerzlindernd wirken. In einer Studie wurde die extrakorporale Stosswellentherapie bei Coxarthrose des Hundes objektiv untersucht. Die behandelten Hunde entwickelten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen symmetrischeren Gang, woraus die Autoren eine erhöhte Gewichtsbelastung der betroffenen Gliedmasse nach Therapie schlossen (Kirkby and Lewis 2012). Es gibt bis heute jedoch keine Studie, die eine signifikante Verbesserung der Lahmheit durch die Anwendung dieser Therapie aufzeigen konnte. In einer Studie, welche die Anwendung dieser Therapie bei Kniearthrose beim Hund untersucht hat, konnte zwar eine subjektiv wahrnehmbare Tendenz zur Verbesserung feststellen, die erhobenen Daten waren aber nicht signifikant (Dahlberg, Fitch et al. 2005). Neben den erwähnten Therapien gibt es noch eine Reihe weitere Therapieformen, die bei caniner Osteoarthritis Anwendung finden und wissenschaftlich auf unterschiedlicher Nachweisbarkeit basieren.

1.3.5 Niedrig dosierte Strahlentherapie bei Osteoarthritis

Die Radiotherapie findet zur lokoregionalen Tumorkontrolle eine breite Anwendung. Zur Kontrolle neoplastischen Veränderungen werden kurative und palliative Bestrahlungsprotokolle verwendet. Die Dosis-Wirkungsrelation ionisierender Strahlen hängt sowohl von der Gesamtdosis des bestrahlten Volumens als auch von der Dosis pro Fraktion ab. Höhere Strahlendosen, welche in der kurativen und palliativen Strahlentherapie bei neoplastischen Veränderungen Anwendung finden, führen zu vorübergehenden akuten Entzündungsreaktionen, die als akute Strahlenreaktionen toleriert werden. Interessanterweise konnte bei niedriger Strahlendosis sowohl in vitro, als auch in experimentellen in vivo und klinische Studien einen antiinflammatorischen Effekt beobachtet werden (Hildebrandt, Maggiorella et al. 2002). Die Anwendung dieser sogenannten niedrig dosierten Radiotherapie hat in der Humanmedizin zur Behandlung benigner Erkrankungen eine lange Tradition. Über den vermuteten Mechanismus der Entzündungshemmung kann sie als eine symptomatische Therapie mit dem Ziel einer Schmerzlinderung angesehen werden.

Aufgrund des Risikos einer erhöhten Inzidenz der Karzinogenese durch niedrig dosierte Strahlentherapie, findet die niedrig dosierte Strahlentherapie in vielen Ländern nur eine vorsichtige Anwendung bei benignen Erkrankungen beim Menschen. Eine erhöhte Mortalität aufgrund von Leukämie und aplastischer Anämie nach Anwendung niedrig dosierter Strahlentherapie bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis ist 1965 beschrieben worden (Brown and Doll 1965). Nach Jahrzehnte langer Anwendung für verschiedene benigne Indikationen wie beispielsweise Ekzeme, Psoriasis, Abszesse und Panaritien, geriet die Strahlentherapie für längere Zeit in Vergessenheit.

Durch den Nachweis der Effektivität der Strahlentherapie mit niedrigen Dosen und mit zunehmendem Wissen über die Wirkungsmechanismen, hat die niedrig dosierte Strahlentherapie als effektive Behandlungsmethode benigner Erkrankungen in den letzten Jahren wieder zunehmend an Bedeutung gewonnen. In vivo Modelle mit experimentell induzierter Arthritis werden häufig zur Erforschung der Effektivität und Wirkungsmechanismen der niedrig dosierten Strahlentherapie verwendet (Rodel, Keilholz et al. 2007). Der Mechanismus, über den die antiinflammatorische und analgetische Wirkung der Radiotherapie mit niedrigen Dosen zustande kommt, findet auf unterschiedlicher zellulärer und molekularer Ebene statt. Bereits Von Pannewitz (Von Pannewitz 1953) beschrieb eine durch die Radiotherapie hervorgerufenen Schwellungs- und Schmerzreduktion ohne dabei einen Effekt auf Gelenksstrukturen zu haben (Trott 1994). Der Mechanismus, über den die antiinflammatorische und analgetische Wirkung der Radiotherapie mit niedrigen Dosen zustande kommt, findet auf unterschiedlichen zellulären und molekularen Ebenen statt. Es sind verschiedene Wirkungstheorien zur Erklärung des analgetischen Effektes niedrig dosierter Strahlentherapie aufgestellt worden und ein Zusammenspiel verschiedener Wirkungsmechanismen scheint am wahrscheinlichsten zu sein. Eine mögliche Erklärung für

die antiinflammatorische Wirkung der niedrig dosierten Strahlentherapie ist die Reduktion der iNOS-Aktivität (induzierbare Stickstoffmonooxid-Synthase) und NO-Expression (Stickstoffmonooxid), welche in verschiedenen Studien aufgezeigt werden konnte (Rodel, Keilholz et al. 2007). Sowohl in vitro als auch in vivo konnte Hildebrandt 1998 eine Reduktion der iNOS-Aktivierung und damit NO-Expression nach niedrig dosierter Radiotherapie aufzeigen. Er vermutete, dass die iNOS Hemmung nicht auf der Transkriptionsebene, sondern auf einer Suppression des post transkriptionellen oder translatorischen Phase beruht, da die Expression des positiv regulatorischen Zytokines Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) unabhängig von der Dosis der Radiotherapie zu sein schien (Hildebrandt, Seed et al. 1998). Die Interaktion niedrig dosierter Strahlung mit der NO-Synthese und den Einfluss auf die Haemoxygenase-1 (HO-1) Expression konnte in einem Mausmodel nachgewiesen werden. Aufgrund des bekannten NO-Beitrages zur Ödembildung und Schmerzentstehung, schlossen die Autoren auch in dieser Studie, dass dies einer der strahlenbiologischen Mechanismen des klinisch beobachtbaren antiinflammatorischen Effektes darstellt (Hildebrandt, Seed et al. 1998).

Die Synovia bei akuter Osteoarthritis zeigt typischerweise einen erhöhten Gehalt an Makrophagen und T-Lymphozyten. Eine Funktion der Makrophagen im Entzündungsgeschehen ist die Expression von iNOS, welche durch die NO-Synthese massgebend an der Zytotoxizität der Makrophagen beteiligt sind. Eine erhöhte iNOS-Expression findet auch in den Chondrozyten der osteoarthritischen Gelenke statt. Diese wird hauptsächlich durch das von Entzündungszellen freigesetzte IL-1 induziert. IL-1 in Hohe NO-Konzentrationen führen zu einer Hemmung der Kollagen- und Proteoglykan-Synthese und damit Knorpeldegradation. Eine Reduktion der iNOS durch tiefe Strahlendosen konnte unter anderem bei durch Mykobakterium tuberculosis induzierter Arthritis an Ratten aufgezeigt werden. Eine lokale Bestrahlung mit 5x1.0Gy oder 5x0.5Gy, 15-19 Tage nach Induktion der Arthritis, führte zu einer signifikanten Reduktion von histopathologisch feststellbaren Knorpel- und Knochenzerstörung. Die Anzahl Makrophagen war in beiden bestrahlten Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppereduziert. Die durch Antikörperbindung nachweisbare Expression von iNOS war deutlich reduziert in den bestrahlten Gruppen, die Konzentration der HO-1 hingegen war erhöht (Hildebrandt, Radlingmayr et al. 2003). Die funktionelle Modulation von Entzündungszellen konnte auch mit einem weiteren ‚Air Pouch‘ Model bestätigt werden (Schaue, Jahns et al. 2005). Des Weiteren wurde der antiinflammatorische Effekt niedrig dosierter Strahlentherapie durch eine Reduktion der proinflammatorischen Enzyme TNF- α und Interleukin-1 α (IL-1 α) 24h und 48h nach Bestrahlung mit 0-5Gy bestätigt. Ebenso konnte eine Expressionszunahme von iNOS nach 48 h nachgewiesen werden. Die Zytokine TNF- α und IL-1 α dominieren in der frühen Phase der Entzündungskaskade als positive Regulatoren von iNOS. Es ist daher wahrscheinlich, dass die strahlungsbedingte Reduktion der iNOS-Expression auch eine Konsequenz der herabgesetzten TNF- α - und IL-1 β -Konzentration ist. Die ebenfalls untersuchte COX-2-Expression schien

durch die Bestrahlung unverändert zu sein. Das Hitzeschock-Proteine HO-1 und das Hitzeschockprotein 70 (HSP70) waren dosisabhängig erhöht oder reduziert. Während die Konzentration an HO-1 bei 0.5 und 1Gy erhöht war, war diejenige des HSP70 erst bei 2 und 5Gy erhöht. Sowohl HO-1 als auch HSP70 haben vermutlich einen negativ regulatorischen Effekt auf die iNOS. Somit spielen sie wahrscheinlich ebenfalls eine Rolle in der durch die Strahlentherapie induzierten Reduktion der iNOS-Expression. Das durch die iNOS synthetisierte NO und IL-1 sind Mediatoren der durch die Entzündung hervorgerufenen Hyperalgesie. Daraus lässt sich schließen, dass die Strahlung induzierte Senkung dieser Mediatoren eine Rolle in der klinisch feststellbaren analgetischen Wirkung der niedrig dosierten Strahlentherapie spielt (Schaue, Jahns et al. 2005).

Die lokalisierte Adhäsion peripherer mononukleärer Blutzellen an Endothelzellen und die damit verbundene Migration an den Ort des Entzündungsgeschehens spielt am Anfang der Entzündungskaskade eine bedeutende Rolle. Inwiefern der antiinflammatorische Effekt der niedrig dosierten Radiotherapie auf einer Hemmung dieser Adhäsion beruht, wurde in vitro erforscht (Rodel, Keilholz et al. 2007). Der Effekt der Strahlentherapie auf die Adhäsion mononukleärer Zellen an aktivierte Endothelzellen wurde von Hildebrandt untersucht (Hildebrandt, Maggiorella et al. 2002). Unter statischen Bedingungen wurde vier Stunden nach Aktivierung und Bestrahlung mononukleärer Zellen mit 0.3 bis 0.6Gy eine um 25-40% reduzierte Adhäsion festgestellt. Dynamische Bedingungen zeigten eine noch stärkere Adhäsionsreduktion von 40-50% auf. Nach zwölf Stunden war hingegen eine um 15-25% erhöhte Adhäsion nachzuweisen. Eine wiederholte Reduktion um 15-25% bzw. 30-40% im statischen bzw. dynamischen Essay war dann vierundzwanzig Stunden nach der Strahlentherapie mit 0.6Gy vorhanden. Die Bestrahlung führte somit zuerst zu einer Reduktion, gefolgt von einer kurzfristigen Erhöhung der Adhäsion der mononukleären Zellen, welche schlussendlich aber in einer verminderten Adhäsion der Entzündungszellen resultiert. Höhere Strahlendosen zeigten auf die Adhäsion mononukleärer Zellen an Endothelzellen keinen Effekt mehr (Hildebrandt, Maggiorella et al. 2002). Neben der Rekrutierung von Leukozyten sind die Endothelzellen auch für die Expression von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zuständig (Rodel, Keilholz et al. 2007). Zu Beginn der Entzündungskaskade kommt es zur Freisetzung von IL-1 β und TNF- α aus dem umliegenden Gewebe. Dies wiederum führt zu einer Aktivierung der Endothelzellen und Expression von Zelladhäsions-Molekülen zur Bindung und Migration von Leukozyten an den Entzündungsort (Hildebrandt, Maggiorella et al. 2002). Es gibt Hinweise dafür, dass der von Endothelzellen exprimierte transformierende Wachstumsfaktor- β 1 (TGF- β 1), eine Rolle in der nach Bestrahlung mit niedrigen Dosen verminderten Adhäsion der Leukozyten an Endothelzellen spielt. Die biphasische Erhöhung des TGF- β 1 korreliert dabei mit der biphasischen Hemmung der Leukozytenadhäsion an Endothelzellen nach niedrig dosierter Strahlentherapie (Rodel, Keilholz et al. 2007). Eines der Zelladhäsionsmoleküle der aktivierten Endothelzellen ist E-Selectin, welches die Adhäsion von Neutrophilen, Monozyten und Lymphozyten unterstützt.

Strahlendosen $\geq 0.3\text{Gy}$, die vor der Aktivierung durch $\text{TNF-}\alpha$ appliziert wurden, führten zu einer signifikanten Hemmung der E-Selectin-Expression. Die verminderte Expression von E-Selectin ist möglicherweise mitverantwortlich für die beobachtete Reduktion der mononukleären Zelladhäsion an Endothelzellen und damit verbundenen antiinflammatorischen Wirkung (Hildebrandt, Maggiorella et al. 2002).

Neben den beschriebenen Modulationen auf zellulärer Ebene werden noch eine Reihe weiterer Mechanismen für die beobachtete antiinflammatorische Wirkung der niedrig dosierten Strahlentherapie verantwortlich gemacht. Eine wichtige Feststellung der vermuteten zugrundeliegenden Mechanismen ist deren Dosis abhängige Effektivität und diskontinuierlichen Dosisbeziehung mit einer maximalen Effektivität in einer Dosis von 0.3–0.7Gy (Rodel, Keilholz et al. 2007). Ein beschriebener dosisabhängiger Mechanismus ist die in vitro beobachtete zunehmende Apoptose peripherer mononukleärer Zellen des Blutes. Die Apoptose induzierende Strahlendosis korreliert dabei mit der benötigten Dosis um ein relatives Maximum an IL-10- und Minimum an $\text{TNF-}\alpha$ -Expression zu erreichen (Kern and Keilholz 2009). Lymphozyten können im Gegensatz zu den meisten Zellen nach erfolgter Bestrahlung sowohl in vivo als auch in vitro nach wenigen Stunden in Apoptose gehen. Diese Apoptose induzierende Wirkung bezieht sich allerdings nicht auf aktivierte Lymphozyten (Trott and Kamprad 1999). Auch Hildebrandt konnte unabhängig von der Strahlendosis durch Bestrahlung in vitro keinen antiproliferativen Effekt bei aktivierten Makrophagen aufzeigen. Während es zu einer dosis-abhängigen Hemmung der metabolischen Aktivität und Zellproliferation bei ruhenden Makrophagen kommt, hat die Bestrahlung aktivierter Makrophagen keinen Einfluss auf deren Proliferation oder Metabolismus. Da aktivierte Makrophagen irreversible post-mitotische Zellen sind, schloss Hildebrandt aus diesen Resultaten, dass die antiinflammatorisch wirkende Radiotherapie nicht auf einem zytotoxischen Effekt auf Makrophagen beruht (Hildebrandt, Seed et al. 1998).

Die antiinflammatorische Wirkung beruht somit wahrscheinlich hauptsächlich auf durch die Bestrahlung hervorgerufenen funktionellen Änderungen auf zellulärer und molekularer Ebene und nicht auf einer Reduktion der Zellzahl. Neben den Studien, welche die zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen der niedrig dosierten Radiotherapie untersuchten, konnten verschiedene in vivo Studien einen klinisch feststellbaren antiinflammatorischen Effekt aufzeigen. Daraus schloss Trott in einem Review-Artikel von 1999, dass durch Bestrahlung mit niedrigen Dosen ein mit NSAIDs vergleichbarer Effekt bei Arthritis erreicht werden kann (Trott and Kamprad 1999).

1.3.5.1 Erfahrungen aus der Humanmedizin

Die Behandlung schmerzhafter Gelenke durch ionisierende Strahlen reicht in der Humanmedizin fast bis ins Jahr der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch W. C. Röntgen 1895 zurück. Einen guten historischen Überblick über die unterschiedlichen

Anwendungsgebiete der niedrig dosierten Strahlentherapie gibt die Dissertationsarbeit von Boroffka von 1995 (Boroffka 1995). Von Pannewitz publizierte 1933 eine Studie mit 1507 Arthrosepatienten, welche mit unterschiedlichen Strahlendosierungen und Anzahl Fraktionen bestrahlt wurden. Die Patienten berichteten von einer vollständigen oder ausgeprägten Schmerzreduktion nach der Radiotherapie. Während die radiologisch sichtbaren Degenerationsanzeichen des Gelenkes unbeeinflusst blieben, kam es zu einer schnellen Reduktion der Gelenksschwellung. Durch eine oder zweimalige Wiederholung der Strahlentherapie wurde eine lang andauernde Schmerzreduktion erreicht. Eine verspätete Anwendung der Bestrahlung von einem Monat bis zu einem Jahr führte zu einer Abnahme der Ansprechrate von 80% auf weniger als 50%. Kurzfristige Erhöhung der Schmerzwahrnehmung direkt nach der Strahlentherapie wurde von einigen Patienten berichtet. Pannewitz kam im Laufe seiner Studien zum interessanten Schluss, dass eine Dosiserhöhung der einzelnen Fraktionen oder Gesamtdosis nicht nur zu keiner Erhöhung der Effektivität führt, sondern im Gegenteil diese sogar reduziert (Trott 1994). Die in der palliativen Strahlentherapie osteoarthritischer Gelenke verwendeten Strahlendosen entsprechen 5-10% der Dosen der Krebstherapie. Von Pannewitz gab als optimales Bestrahlungsregime 6 Fraktionen von 0.5Gy während drei Wochen, welches einmal oder im Abstand von 2-3 Monaten ein zweites Mal durchgeführt werden sollte (Hildebrandt, Seed et al. 1998). Verschiedene Studien haben sich mit der optimalen Strahlendosis für die antiinflammatorische Strahlentherapie befasst und kamen zum Schluss, dass der therapeutische Effekt in einer gewissen Dosisspannbreite unabhängig von der Dosis ist. Es sollte somit die tiefst mögliche Strahlendosis bei Osteoarthritis verwendet werden (Trott 1994). In einer retrospektiven Studie von Ruppert 2004 wurde der Effekt der Radiotherapie bei Gonarthrose, Rhizarthrose, Coxarthrose und Omarthrose bei 73 Patienten langfristig untersucht. Die Mehrzahl der Patienten wurden in 2 Serien in einem Abstand von 6 Wochen mit jeweils 6x0.5Gy (Totaldosis 6Gy) und in 3 Fraktionen pro Woche bestrahlt. Der Effekt wurde subjektiv mit Hilfe verschiedener Schmerzscores, der Erfolgsskala Von Pannewitz (Von Pannewitz 1953) und mittels einer visuellen Analogskala beurteilt. Als objektive Parameter wurden Ödem- und Gelenkserguss-Bewertung als auch gelenksbezogene orthopädische Scores hinzugezogen. Von den 73 therapierefraktären Patienten sprachen 46 (63%) auf die Strahlentherapie an. Davon zeigt die subjektive Erfolgsskala nach Von Pannewitz bei 19% eine Beschwerdefreiheit, bei 22% eine wesentliche Verbesserung und bei weiteren 22% eine Besserung. Das Ansprechen auf die Radiotherapie war neben der subjektiven Erfolgsskala Von Pannewitz, sowohl anhand einer visuellen Analogskala, als auch orthopädischen Scores sichtbar. Als einziger negativer prognostischer Faktor wurde eine lange Beschwerdedauer angegeben. Als mögliche Wirkungsmechanismen nannte Von Pannewitz eine lang anhaltende Alkalose des Gewebes, eine Durchblutungssteigerung und damit beschleunigter Abtransport von toxischen Metaboliten, die Hemmung der Leukozytendiapedese und ein möglicher Einfluss auf das Nervensystem (Keilholz,

Seegenschmiedt et al. 1998; Innes 2012). Eine deutsche Patterns-of-Care-Studie untersuchte die Strahlentherapie bei schmerzhafter Gonarthrose. Dabei sind zwischen 2006 und 2008 das Patientengut der deutschen strahlentherapeutischen Institutionen mittels eines standardisierten Fragebogens betreffend Radiotherapie bei Gonarthrose ausgewertet worden. Es wurden jährlich 4544 Patienten mit Gonarthrose behandelt. Dabei stellten chronische Schmerzen und therapierefraktäre Schmerzen mit 95.3% und 81.1% die häufigste Indikation dar. Die Radiotherapie bei akuten Schmerzen war mit 18.9% weniger häufig indiziert. Eine Schmerzlinderung für mindestens 3 Monate wurde im Median bei 60% der Patienten berichtet. Bei 40% wurde im Median eine Schmerzreduktion von über 12 Monaten und bei 27.8% sogar eine dauerhafte Schmerzabnahme erreicht. Von den Patienten, die auf die Strahlentherapie ansprachen, benötigten 30% im Median eine zweite Bestrahlungsserie. Im Median wurden nur gerade bei 20.5% keine Verbesserung festgestellt. Die klinische Auswertung wurde in den meisten Institutionen in Anlehnung an Von Pannewitz durchgeführt. Einige wenige benützten funktionelle Schmerzscores (Mucke, Seegenschmiedt et al. 2010).

1.3.5.2 Erfahrungen aus der Veterinärmedizin

In der Veterinärmedizin gibt es auf dem Gebiet der palliativen Strahlentherapie degenerativer Gelenkserkrankungen weniger Erfahrungsberichte und Publikationen als in der Humanmedizin. Aber auch in der Veterinärmedizin erkannte man den schmerzlindernden Effekt der Strahlentherapie bei degenerativen Gelenkserkrankungen schon früh. Bereits im Jahre 1958 berichtete der Veterinär Alois Pommer von der strahlentherapeutischen Behandlung akuter und chronischer Gelenkserkrankung. Er wies darauf hin, dass diese symptomatische Behandlung möglicherweise einen Einfluss auf das Entzündungsgeschehen in den Gelenken hat. Neben analgetischer Wirkung und Verbesserung der Gelenkfunktion beschrieb auch er eine Ödemreduktion. Dabei beobachtete er ein besseres Ansprechen der akuten Fälle im Vergleich zu chronischen Arthritiden. Sowohl Knochen- als auch Knorpelgewebe beurteilte er als hyporadiosensitiv (Pommer 1958). Der an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin tätige Veterinär Hartung, berichtete im Jahre 1980 von 34 bestrahlten Hunden. Die von ihm veröffentlichten Daten zeigten eine Besserung bei über 80% der Hunde. Hunde mit nur einem bestrahlten Gelenk sprachen häufiger auf die Strahlentherapie an als Hunde mit zwei bestrahlten Gelenken (86% versus 75%). Die von Hartung beobachtete Ansprechrate übersteigt damit teilweise sogar die in der Humanmedizin beschriebenen Erfolgsraten. Auf Grund der guten Ergebnisse seiner Studie, schloss Hartung, dass die Strahlentherapie bei chronischen Gelenksentzündungen die Therapie der Wahl darstellt. Dabei sind allgemeine und lokale Schäden aufgrund der niedrigen Strahlendosen nicht zu erwarten (Hartung 1980). Schon 1973 wies Hartung darauf hin, dass bei den relativ kleinen Dosen, welche bei der palliativen Bestrahlung von

Entzündungen beim Hund verwendet werden und durch die Einengung des Primärstrahls, nicht mit somatischen Strahlenschäden zu rechnen ist (Hartung 1973).

1.4 Zielsetzungen

Bis heute fehlt der wissenschaftliche Nachweis und die Quantifizierung des analgetischen Effektes der Strahlentherapie bei caniner Osteoarthritis. Die Hypothese der vorliegenden Arbeit ist, dass die strahlentherapeutische Behandlung eine gute, zusätzliche Option für das Schmerzmanagement von degenerativen Gelenkserkrankungen darstellt.

Ziel der Studie und der vorliegenden Arbeit ist die Quantifizierung der Wirksamkeit, die Bestimmung des Zeitpunktes des Eintretens derselben, sowie die Dauer des analgetische Effektes.

2 Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien

In die Studie einbezogen wurden Hunde mit degenerativen Gelenkserkrankungen, die vom Januar 2012 bis Februar 2013 in der Kleintierklinik der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich vorgestellt wurden und deren Besitzer sich bereit erklärten, ihren Hund im Rahmen dieser Studie einer palliativen Strahlentherapie zu unterziehen. Zu den Einschlusskriterien gehörten, dass die Hunde für die Besitzer symptomatisch waren, d.h. mindestens einer der folgenden Symptome musste von den Besitzern beschrieben werden: chronische Lahmheit, Schwierigkeiten beim Hinlegen oder Aufstehen, Anlaufschwierigkeiten, Schwierigkeiten beim Treppensteigen und/oder Hochspringen. Die Hunde mussten mindestens ein von Osteoarthritis betroffenes Gelenk aufweisen. Multiple Lahmheiten mit mehreren betroffenen Gelenken unterschiedlicher Gliedmassen wurden ebenfalls in die Studie miteinbezogen. Es wurden alle von Osteoarthritis betroffenen Gelenke, die bei Palpation schmerzhaft waren, palliativ bestrahlt und in die Studiauswertung einbezogen. Ausschlusskriterien waren inadäquate klinische Symptome bei der Erstkonsultation, durch konventionelle Röntgenverfahren oder Computertomographie nicht bestätigte Diagnose einer vorliegenden degenerativen Gelenkserkrankung. Während der Studienzeit war nur Cosequin als Ergänzungsfuttermittel und Physiotherapie als unterstützende Massnahme erlaubt, sofern die Hunde bereits vor Studienantritt damit therapiert worden sind. Alle anderen Therapieoptionen waren während des Studienzeitraumes nicht zugelassen. Die Besitzer mussten eine Einverständniserklärung unterzeichnen und bei Nichteinhalten des Studienprotokolls wurden deren Hunde aus der Studie ausgeschlossen.

2.2 Studienaufbau

Alle Hunde wurden im Rahmen einer Erstkonsultation (Woche 1) einer klinischen Allgemeinuntersuchung, orthopädischen und neurologischen Untersuchung unterzogen. Im Rahmen einer allgemeinen Untersuchung wurden eine Hämatologie und eine klinische Chemie durchgeführt. Die klinische Verdachtsdiagnose wurde mittels Röntgenbilder in zwei Ebenen oder einer Computertomographiestudie der betroffenen Gelenke bestätigt. Bereits vorhandene Röntgenbilder, die nicht älter als vier Wochen waren, wurden nicht wiederholt. Die Röntgenaufnahmen und Computertomographie wurden von der Abteilung für Bildgebende Diagnostik des Departements für Kleintiere der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich ausgewertet. Die Hunde wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung von sämtlichen nichtsteroidalen Entzündungshemmern und anderen Schmerzmitteln abgesetzt und

einheitlich auf Tramadol umgestellt. Die Patienten erhielten bis eine Woche über die Strahlentherapie hinaus 2-4mg/kg Tramadol dreimal täglich. Nachdem sie mindestens fünf bis sieben Tage nicht mehr unter Therapie mit NSAIDs waren, wurde die Strahlentherapie in der Woche 2 durchgeführt. Alle Hunde wurden nach der Erstvorstellung (Woche 1) in der Woche 2, 4, 6, 14, 22, 30 evaluiert (siehe Tabelle 1). Falls die Patienten nach Bestrahlung und nach Absetzung von Tramadol eine Lahmheit von > Grad 1/4 zeigten, wurden sie erneut auf dieselben Analgetika gestellt, die sie in Woche 1 erhalten hatten. Bei einer Lahmheit Grad 1/4 oder weniger wurde eine analgetische Therapie als nicht indiziert festgelegt.

Tabelle 1:

Studienaufbau

Woche	1	2	3	4	6	14	22	30
Klinische Orthopädische Untersuchung	X			X	X	X	X	X
Hämatologie								
Klinische Chemie	X							
Röntgen/ Computertomographie	X							
Tramadol	X	X	X					
Modifizierter VAMI	X	X		X	X	X	X	X
VAS für chronische Schmerzen	X	X		X	X	X	X	X
HCPI	X	X		X	X	X	X	X
Gait4Dog	X	X		X	X	X	X	X
Strahlentherapie (3x2Gy)		X						

2.3 Strahlentherapie Protokoll

Die palliative Strahlentherapie wurde mit einem Linearbeschleuniger (Varian 21 iX Clinac, Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA 94304-1030, USA) durchgeführt. Alle schmerzhaften und von Osteoarthritis betroffenen Gelenke erhielten eine Gesamtdosis von 6Gy. Diese wurde entweder mit Elektronen (15 oder 18MeV) oder 6MV Photonen verabreicht. Die Gesamtdosis wurde an drei aufeinander folgenden Tagen in drei Fraktionen von 2Gy appliziert. Ellbogen-, Karpal- und Tarsalgelenke wurden mittels Elektronen von medial her bestrahlt. Die Bestrahlung der Hüftgelenke wurde parallel opponierend von dorsal und ventral mit Photonen durchgeführt. Die Hunde befanden sich während der Bestrahlung in Allgemeinanästhesie.

Patienten, die vier Wochen nach der palliativen Strahlentherapie noch eine Lahmheit von > Grad 1/4 zeigten, wurden bei Einverständnis der Besitzer ein zweites Mal demselben Protokoll unterzogen. Hunde von Besitzern, die sich gegen eine zweite Bestrahlungsserie

entschieden, wurden bei einer Lahmheit von $> \text{Grad } 1/4$ wieder auf Analgetika gesetzt. Die betroffenen Hunde erhielten im gegebenen Fall dieselben Analgetika, die sie bereits vor der Studie von ihrem Privattierarzt erhalten hatten.

2.4 Evaluation der strahlentherapeutischen Wirkung

In der Woche 1, 2, 4, 6, 14, 22 und 30 wurden die Hunde orthopädisch untersucht und die Wirksamkeit der palliativen Strahlentherapie sowohl subjektiv als auch objektiv evaluiert. Die orthopädischen Untersuchungen und subjektiven Beurteilungen wurden von zwei Tierärzten (einem Residenten des European College of Veterinary Surgery der Klinik für Kleintierchirurgie und einer Doktorandin der Klinik für Kleintierchirurgie und Abteilung Radio-Onkologie) der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich durchgeführt. Für die subjektive Evaluation der Tierärzte wurden der modifizierte ‚veterinary-assessed mobility index‘ (VAMI) und ein ‚visual analogue scale‘ (VAS) für chronische Schmerzen eingesetzt. Des Weiteren wurde die Wirksamkeit der niedrig dosierten Strahlentherapie von den Hundebesitzern mit Hilfe des auf Deutsch übersetzten ‚Helsinki chronic pain index‘ (HCPI) Fragebogens beurteilt (Hielm-Bjorkman, Kuusela et al. 2003; Hielm-Bjorkman, Rita et al. 2009). Der VAMI, VAS und HCPI wurde komparativ verwendet und die in der Woche 1 und Woche 2 erhaltenen Werte wurden als Basiswerte definiert. Objektiv wurde die analgetische Wirkung der Strahlentherapie und damit erwartete Verbesserung des Gangbildes im Verlauf der Studie mittels Ganganalysengemessen. Hierfür wurde das GaitRite Electronic Walking System (GaitRite CIR Systems, Inc., Sparta, NJ 07871, USA), welches mit einer für Vierbeiner entwickelten Software (Gait4Dog) gekoppelt wurde, verwendet.

2.4.1 Modifizierter Veterinary-assessed mobility index (VAMI)

Der modifizierte VAMI gehört zu den multifaktoriellen deskriptiven Skalen, welche verschiedene Aspekte der chronischen Schmerzwahrnehmung einbezieht. Die Lahmheit im Schritt, Trab und Galopp, Treppensteigen und einen Sprung auf den Untersuchungstisch, der auf eine standardisierte Tischhöhe in Abhängigkeit von der Grösse des Hundes eingestellt wurde, wurden vom bekannten VAMI übernommen (Hielm-Björkman 2007). Zusätzlich wurde in dieser Studie die Reaktion auf Palpation (0 bis 4 Punkte) und der ROM in Extension oder Flexion des betroffenen Gelenkes bei jeder Kontrolle von den gleichen zwei Tierärzten gemessen und eingeteilt in keine, leichtgradige, mittelgradige und hochgradige Bewegungseinschränkung (0 bis 3 Punkte) (siehe Anhang 1). Der ROM wurde mittels eines Goniometers erhoben (Jaegger, Marcellin-Little et al. 2002). Jeder Untersuchungspunkt entsprach einer einfachen deskriptiven Form mit einer Skala von 0 bis 4 bzw. 0 bis 3 Punkten. Für den modifizierten VAMI wurden die einzelnen Punkte summiert. Der modifizierte VAMI ergab damit eine minimale Punktezahl von 0 und eine maximalen Punktezahl von 27. Bei den Hunden, die mehrere bei Palpation schmerzhaft Gelenke aufwiesen, wurde der modifizierte

VAMI für jedes einzelne osteoarthritische Gelenk bestimmt. Die Summe des modifizierten VAMI der einzelnen Gelenke ergab den totalen modifizierten VAMI, welcher durch die Anzahl bestrahlter Gelenke dividiert wurde und als korrigierter modifizierter VAMI bezeichnet wurde. Der korrigierte modifizierte VAMI der Woche 1 und der Woche 2 wurde für die Verlaufskontrolle als Ausgangswert festgelegt.

2.4.2 Visual analogue scale für chronische Schmerzen (VAS)

Als weitere subjektive Bewertungsmethode wurde ein VAS für chronische Schmerzen angewendet. Dazu wurde eine 100 Millimeter lange Gerade verwendet. Das linke Ende der Geraden repräsentierte keine Schmerzen (0 Millimeter), das rechte Ende maximale Schmerzen (100 Millimeter). Dieselben Tierärzte, die den modifizierten VAMI erhoben, machten auf dieser Geraden an der Stelle eine Markierung, welche nach ihrer Einschätzung die Schmerzwahrnehmung des Hundes repräsentierte. Die gemessene Distanz vom linken Ende der Geraden bis zur Markierung in Millimeter ergab die VAS Bewertung. Bei mehreren betroffenen Gelenken wurde der Durchschnitt der VAS Bewertungen der einzelnen Gelenke gebildet.

2.4.3 Helsinki chronic pain index (HCPI)

Als Besitzerfragebogen wurde der HCPI in deutscher Übersetzung verwendet (siehe Anhang 2). Der HCPI entspricht einer multifaktoriellen deskriptiven 5-Punkte Skala bestehend aus 11 Fragen über die Verfassung, das Verhalten und den Bewegungsablauf des Hundes. Die finnische Version dieses Fragebogens zeigte eine gute Gültigkeit und Genauigkeit (Hielm-Bjorkman, Rita et al. 2009). Der Besitzer entscheidet sich pro Frage für die am besten zutreffende Antwort, welche einer deskriptiven Skala von 0 bis 4 entspricht. Der minimale HCPI ist 0 (0x11) und der maximale HCPI ist 44 (4x11). In der Studie von Hielm-Bjorkman 2003 zeigten Hunde mit chronischer Osteoarthritis aufgrund von Hüftgelenksdysplasie einen HCPI zwischen 7 und 35, während die Kontrollgruppe (gesunde Hunde) einen HCPI von 0-5 erreichten. Aufgrund dessen wurde in dieser Studie angenommen, dass Hunde mit einem $HCPI < 6$ keine Schmerzen haben und Hunde mit einem $HCPI > 6$ an Schmerzen leiden. Die Antworten 0 und 1 der 11 Fragen wurden von den Autoren aber als nicht schmerzhaft definiert. Daraus ergibt sich, dass ein Hund bis zu einem HCPI von 11 nicht an chronischen Schmerzen leidet. Während bei einem Hund mit chronischen Schmerzen aufgrund von Osteoarthritis, ein HCPI zwischen 12 und 44 zu erwarten ist (Hielm-Bjorkman, Kuusela et al. 2003). Der Fragebogen musste bei jedem Kontrollzeitpunkt von derselben Person beantwortet werden.

2.4.4 Gait4Dog Walking System

Die Ganganalysen wurden mit dem GaitRite Electronic Walking System (GaitRite, CIR Systems, Inc., Sparta, NJ 07871, USA) durchgeführt, welches mit einer für Vierbeiner entwickelten Software (Gait4Dog) gekoppelt wurde. Das GaitRite ermöglicht die Erhebung zweidimensionaler Daten (zeitlich/räumlich), welche zur Feststellung subtiler Lahmheit genutzt werden können (E. Viguier 2007; P. Maitre 2007; T. Le Quang 2007). Die Laufmatte enthält auf einer aktiven Fläche von 6.1x0.61 Meter 2304 Sensoren pro 0.61 Quadratmeter. Die Gait4Dog Software zeichnet die Druckänderungen der aktivierten Sensoren auf, welche sie dann aufgeteilt in acht verschiedene Höhenlevel registriert. Für die technische Beschreibung und die Genauigkeit dieser Messungen wird auf die Literatur verwiesen (Light, Steiss et al. 2010). Mittels der Gait4Dog Software wurde der totale Pressure Index gemessen. Der Totale Pressure Index für einen Schritt ergibt sich aus der Summe der maximal registrierten Belastung, welche für jeden im Laufe des Bodenkontaktes aktivierten Sensoren aufgezeichnet und in einer Skala von 0 bis 7 eingeteilt wird. Bei einem lahmheitsfreien Hund verteilt sich der Totale Pressure Index prozentual folgendermassen: jeweils 30% auf jede Vordergliedmasse und 20% auf jede Hintergliedmasse.

Es wurden zu jedem Kontrollzeitpunkt mehrere Laufdurchgänge über die GaitRite Matte durchgeführt und davon sechs Durchgänge ausgewählt, die den folgenden Bedingungen entsprachen. Die Auswahl fand mit Hilfe von Videoaufnahmen zu einem späteren Studienzeitpunkt statt. Die Einschlusskriterien wurden folgendermassen festgelegt: der Hund musste im regelmässigen Schritt, ohne Leinenzug und ohne auf die Seite zu schauen über die Laufmatte gehen; die Pfoten Abdrücke wurden von der Software automatisch der richtigen Gliedmasse zugeteilt und vom Untersucher mit Hilfe der Videoaufnahmen überprüft und allenfalls korrigiert; die vom Software Programm ermittelte Geschwindigkeiten durfte innerhalb eines Durchganges und zwischen verschiedenen Durchgängen zum selben Zeitpunkt und zu den verschiedenen Kontrollterminen maximal eine Variation von 10% aufweisen. Zur Lahmheitsdiagnostik wurde der Totale Pressure Index verwendet.

2.5 Statistik

Die Daten wurden im Excel codiert und mit der SPSS Version 21 analysiert. Für diskrete Variablen wurde die relative Häufigkeit mit den dazugehörigen 95% Konfidenzintervall (95% CI) berechnet. Die Wilson Methode wurde zur Errechnung des 95% Konfidenzintervalls verwendet (Altman 2000). Um die klinische Verbesserung der Patienten zu evaluieren fand der nicht-parametrische Wilcoxon Test Anwendung. Die statistische Evidenz ($\alpha=0.05$) für zwei sich voneinander unterscheidenden Ereignisse war gegeben, wenn die relative Frequenz eines Ereignisses nicht innerhalb des 95% Konfidenzintervalls eines anderen Ereignisses lag.

Die stetigen Variablen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk Test auf normale Verteilung überprüft. Deskriptive Statistiken wie Mittelwert, Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall wurden errechnet. Nicht normal verteilte Daten wurden mit Minimum, Maximum, Median und Interquartilbereich (IQR) angegeben. Wenn der Mittelwert zum Zeitpunkt X nicht innerhalb des 95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts zum Zeitpunkt Y lag, war die statistische Evidenz ($\alpha=0.05$) gegeben, dass sich die gegebenen zwei Mittelwerte voneinander unterschieden.

Zur Evaluation der Unterschiede kontinuierlicher Daten zwei verschiedener Tests oder unterschiedliche Zeitpunkte wurde der nicht-parametrische Wilcoxon Test angewendet. Resultate der statistischen Analyse mit p kleiner als 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

3 Resultate

3.1 Patienten

Grundvoraussetzung zur Indikationsstellung war eine sorgfältige klinische, orthopädisch-neurologische Untersuchung. Zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose erfolgte eine Bildgebung der klinisch betroffenen Gelenke. Vom Januar 2012 bis Februar 2013 konnten achtzehn Hunde unterschiedlicher Rassen mit schmerzhaften degenerativen Gelenkserkrankungen in die Studie eingeschlossen werden. Die Hunde waren bei Erstvorstellung im Median 9.1 Jahre alt (3.5-13.5 Jahre) mit einem medianen Gewicht von 34kg (8.9-60kg). Mit vier Labrador Retrievern und drei Rottweilern waren dies die am häufigsten vertretenen Rassen. Die anderen Patienten verteilten sich mit jeweils einem Hund pro Rasse auf folgende Hunderassen: Boxer, Flat Coat Retriever, Chesapeake Bay Retriever, Sheltie, Leonberger Mischling, Malinois, American Bulldogge, Lagotto Romagnolo, Krohmföhrländer und ein Mischling. Die Hunde zeigten bei Erstvorstellung eine vorherrschende Lahmheit einer einzelnen Gliedmasse (50%) oder gleichzeitig multiple Lahmheiten (50%). Insgesamt wurden bei den achtzehn Hunden neunundzwanzig betroffene Gliedmassen diagnostiziert. Die Lahmheit wurde in vier Grade eingeteilt und verteilten sich wie in Tabelle 1 dargestellt. Die Hunde zeigten im Median bereits seit 3 Jahren (0.5 bis 5 Jahre) eine oder multiple Lahmheiten. Achtundsiebzig Prozent der Hunde kriegten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung täglich nichtsteroidale Entzündungshemmer und 39% erhielten Cosequin. Beim grössten Teil der Hunde wurden bereits unterschiedliche Therapien aufgrund der chronischen Schmerzen durch Osteoarthritis angewendet. Zweiundzwanzig Prozent hatten bereits Akkupunktur, 28% Physiotherapie und 17% Grünlippmuschel-Pulver als Schmerztherapie bzw. unterstützende Therapie versucht. Bei 28% der Hunde war bereits eine Arthroskopie durchgeführt worden. Die meisten Hunde hatten mehrere schmerzhafte, degenerativveränderte Gelenke, die gleichzeitig einer palliativen Strahlentherapie mit 3x2Gy unterzogen wurden (siehe Tabelle 3). Es wurde nicht nur das betroffene Gelenk der lahmen Gliedmasse, sondern alle von Osteoarthritis betroffenen Gelenke bestrahlt, sofern sie palpatorisch schmerzhaft waren.

Tabelle 2:

Anzahl und prozentuale Verteilung der Lahmheitsgrade bei Erstvorstellung (Woche 1)

Lahmheitsgrad	Grad 1/4	Grad 2/4	Grad 2/4	Grad 4/4	Total
Anzahl	8	16	5	0	29
Prozent (%)	28	35	17	0	100

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung stand bei einem Hund zusätzlich zur Osteoarthritis die Diagnose eines Spindelzellsarkoms der Rippen fest. Bei diesem Hund wurde neben der Bestrahlung der degenerativen Gelenke das Spindelzellsarkom palliativ bestrahlt. Dieser Hund wurde 30 Tage nach der Strahlentherapie aufgrund des progressiven Spindelzellsarkoms euthanasiert. Bei einem weiteren Hund wurde bei der Erstvorstellung eine lytische Knochenläsion an der 4. Rippe rechts, vereinbar mit einem aggressiven Knochentumor, diagnostiziert. Die Besitzerin entschied sich gegen eine weitere Abklärung und Therapie dieses Zufallsbefundes. Aufgrund dieser progressiven lytischen Knochenläsion wurde der Hund 49 Tagen nach Bestrahlung erneut auf Analgetika gesetzt und ab diesem Zeitpunkt aus der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren wurden bei einem Hund mehrere kutane Mastzelltumoren diagnostiziert und während der Studienzeit chirurgisch entfernt. Der Hund kriegte keine weiteren Analgetika als im Studienprotokoll festgelegt. Ein Hund musste 221 Tagen nach Beginn der Studie aufgrund einer neu hinzu gekommenen immunbedingten Polyarthritis und ein weiterer Hund nach 241 Tagen aufgrund neurologischer Defizite aus der Studie ausgeschlossen werden. Ein Besitzer erschien 36 Tagen nach Erstvorstellung aufgrund eigener gesundheitlicher Probleme nicht mehr zu den Kontrollterminen. Die Daten dieser Hund wurden bis zum Zeitpunkt des Studienausschlusses in die Datenauswertung miteinbezogen.

3.2 Strahlentherapie Protokoll

Alle Hunde wurden anhand desselben Protokolls mit 3x2Gy an drei aufeinander folgenden Tagen bestrahlt. Im Mittel bestrahlten wir 3 Gelenke pro Hund (1 bis 4 Gelenke). Es wurden 27 Ellbogengelenke, 23 Hüftgelenke, 3 Tarsalgelenke und 1 Karpalgelenk palliativ bestrahlt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3:

Anzahl und prozentuale Verteilung der von Osteoarthritis betroffenen Gelenke

Gelenke	Ellbogen	Karpus	Tarsus	Hüfte	Total
Anzahl	27	1	3	23	54
Prozent	50	2	5.5	42.5	100

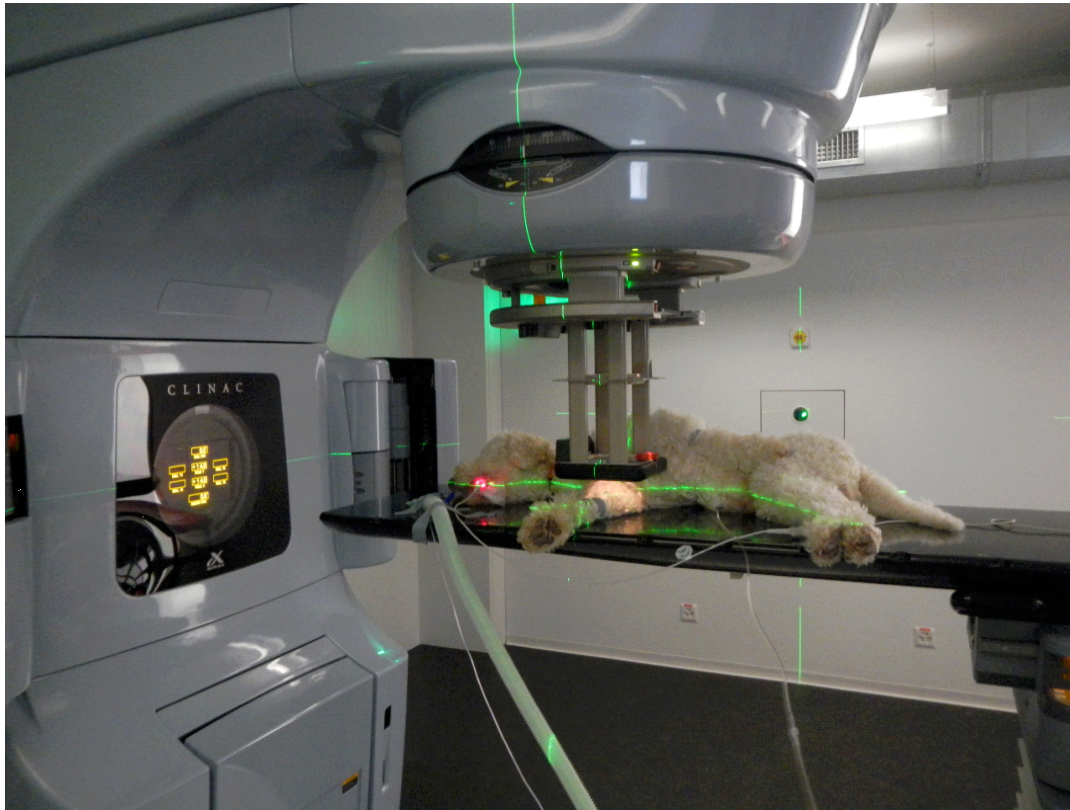


Abbildung 1: Bestrahlung eines Ellbogengelenkes: anästhesierter Hund in Seitenlage, vorbereitet für Bestrahlung mit Elektronen. Der Elektronentubus wird mit 100cm SSD eingestellt, das Strahlenfeld von 10x10cm Grösse auf das Ellbogengelenk zentriert.

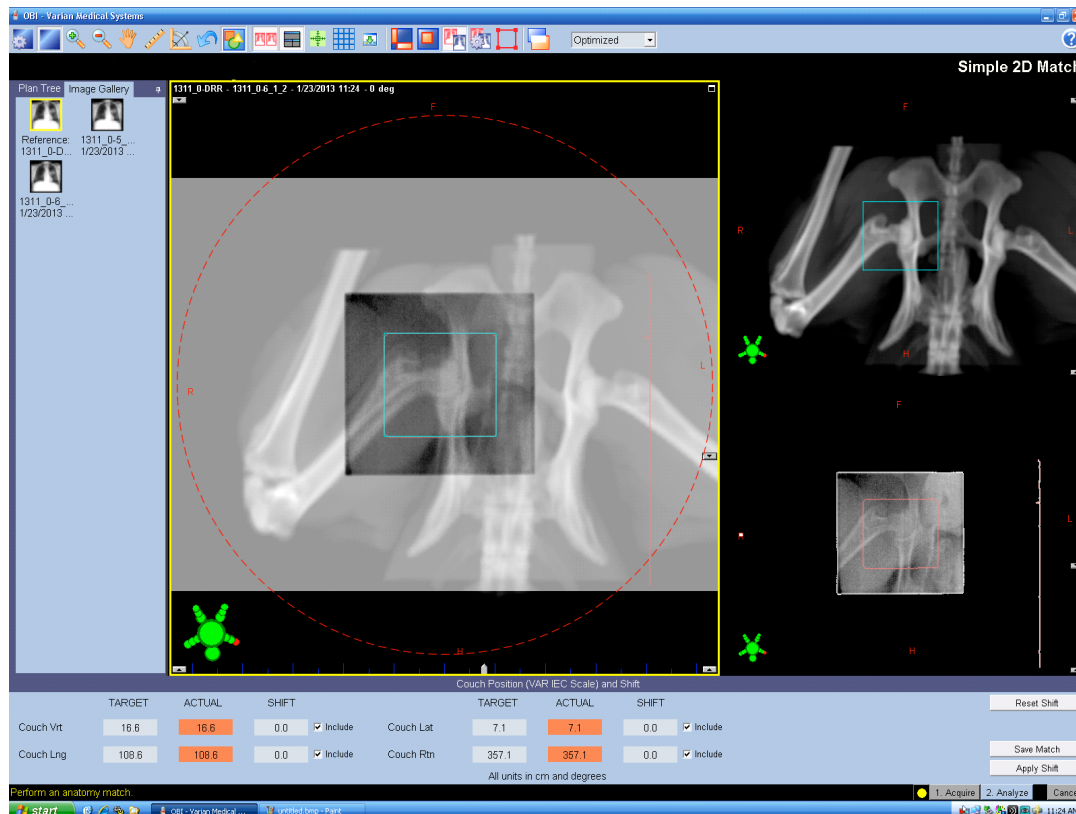


Abbildung 2: Bestrahlung eines Hüftgelenkes: kV-Aufnahme zur Bestätigung der korrekten Lagerung vor parallel opponierender Photonenbestrahlung. Das aktuelle Röntgenbild wird mit der „Soll-Aufnahme“ verglichen, damit das Strahlenfeld korrekt positioniert werden kann.

Vier Hunde erhielten zwei Bestrahlungsserien von 3x2Gy. Die Entscheidung eine zweite Bestrahlungsserie bei den vier Patienten durchzuführen wurde aufgrund fehlenden Ansprechens nach der ersten Strahlentherapiesserie und den daher beschriebenen Erkenntnissen dem aus der Humanmedizin gefällt. In der Humanmedizin ist bekannt, dass 30% der Patienten eine zweite Bestrahlungsserie benötigen (Mucke, Seegenschmiedt et al. 2010). Vier Wochen nach der ersten Bestrahlung mit 3x2Gy empfahlen wir den Besitzern bei fehlendem oder ungenügendem Ansprechen eine zweite Bestrahlungsserie mit 3x2Gy durchzuführen, da die in der Humanmedizin in den ersten vier Wochen nach Bestrahlung beobachtete Verbesserung nicht eintraf (Trott 1994). Vier Besitzer stimmten unserem Vorschlag zu. Zwischen den zwei palliativen Bestrahlungsserien lagen 41 bis 64 Tage. Bei drei Hunden, die ein zweites Mal bestrahlt wurden, bestrahlten wir in beiden Serien beide Ellbogen- und beide Hüftgelenke und bei einem Hunde ein Ellbogengelenk und ein Karpalgelenk.

3.3 Resultate der Evaluationen

Die Hunde wurden ab dem Zeitpunkt der Erstvorstellung über eine mediane Zeit von 188 Tagen (30 bis 265 Tage) beobachtet. Die Verlaufskontrolle nach erfolgter palliativer

Strahlentherapie belief sich im Median auf 147 Tage. Einige Hunde wurden zum Zeitpunkt des Verfassens der vorliegenden Arbeit noch nicht 30 Wochen lang beobachtet. Alle achtzehn Hunde wurden mit dem modifizierten VAMI evaluiert und dreizehn Hunde zusätzlich mit dem VAS für chronische Schmerzen und dem HCPI Fragebogen. Die Wirkung der Strahlentherapie wurde sowohl im Vergleich zur Woche 2 (interne Kontrollgruppe, alle Hunde unter Tramadol), als auch zur Woche 1 (Erstuntersuchung, unterschiedliche Analgetika) beurteilt.

Nach der ersten Strahlentherapiesserie erhielten 50% der Hunde (9/18) keine Analgetika mehr, da sie eine Lahmheit $< \text{Grad } 1/4$ aufzeigten. Zweiundzwanzig Prozent der Patienten (4/18) erhielten eine zweite Bestrahlungsserie von $3 \times 2 \text{ Gy}$. Einer dieser vier Hunde erhielt danach ebenfalls keine Analgetika mehr. Die anderen drei Hunde mussten auf Analgetika belassen werden. Somit benötigten nach einer bzw. zwei palliativen Bestrahlungsserien insgesamt 56% (10/18) der Hunde keine Analgetika mehr zur Schmerztherapie der vorliegenden Osteoarthritis. Dreiunddreissig Prozent der Hunde (6/18) wurden vier Wochen nach Bestrahlung wieder auf ihre ursprünglichen Analgetika von Woche 1 gestellt, da sie im Schritt eine Lahmheit von $> \text{Grad } 1/4$ zeigten. Die restlichen 11% der Hunde benötigten nach der Bestrahlung aufgrund anderer schmerzhaften Erkrankungen wieder eine zusätzliche Analgesie. Ein Hund wurde nach der Bestrahlung aufgrund eines schmerzhaften Spindelzellsarkoms der Rippen auf Analgetika belassen. Ein weiterer Hund musste aufgrund einer schmerzhaften aggressiven Knochenläsion an der 4. Rippe rechts vier Wochen nach Bestrahlung wieder auf Analgetika gesetzt werden. Insgesamt zeigten die Hunde im Median 132 Tage lang (Interquartilbereich von 166 Tage) eine reduzierte Schmerzhaftigkeit im Vergleich zu Woche 1 (bei Erstpräsentation, unterschiedliche Analgetika vom Privattierarzt). Wird positive Wirkung der Strahlentherapie mit Woche 2 (vor Bestrahlung, alle Hunde erhielten seit 5-7 Tagen Tramadol) verglichen, erreichen die Hunde im Median 22 Tage (Interquartilbereich von 120 Tagen) eine Reduktion der chronischen Schmerzen. In Tabelle 4 wird die relative Häufigkeit einer beobachteten Reduktion der Schmerzhaftigkeit und damit Abnahme in der Punktezahl im modifizierten VAMI, VAS für chronische Schmerzen und HCPI in den Kontrollwochen nach Strahlentherapie angegeben.

Tabelle 4:

Relative Häufigkeit der Wirkung der palliativen Strahlentherapie auf den VAMI, VAS, HCPI mit Angabe des 95% CI und p-Wert für Woche 4, 6, 14, 22 und 30. (Wirkung: -1 = Zunahme der Punktezah und damit Verschlechterung; 0 = keine Veränderung der Punktezah; 1 = Reduktion und damit Verbesserung (grau hinterlegt))

- Wirkung auf VAMI, VAS und HCPI im Vergleich zu Woche 1 (vor standardisierter Schmerzbehandlung mit Tramadol)

Woche	4				6				14				22				30			
Evaluation	Wirkung	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert				
VAMI	-1	15	5-36	0.003	5	1-24	0	0	0-24	0.001	0	0-30	0.003	0	0-35	0.008				
	0	5	1-24		5	1-24		0	0-24		0	0-30		0	0-35					
	1	85	58-92		90	70-97		100	76-100		100	70-100		100	65-100					
VAS	-1	12.5	3-36	0.003	18.8	7-43	0.012	0	0-32	0.005	0	0-43	0.025	0	0-56	0.083				
	0	0	0-19		0	0-19		0	0-32		0	0-43		0	0-56					
	1	87.5	64-97		81.3	57-93		100	68-100		100	57-100		100	44-100					
HCPI	-1	37.5	18-61	0.439	37.5	18-61	0.439	14.3	3-51	0.102	0	0-43	0.025	100	44-100	0.083				
	0	6.3	1-28		6.3	1-28		14.3	3-51		0	0-43		0	0-56					
	1	56.3	33-77		56.3	33-77		71.4	36-92		100	57-100		0	0-56					

- Wirkung auf VAMI, VAS und HCPI im Vergleich zu Woche 2 (nach standardisierter Schmerzbehandlung mit Tramadol, vor Strahlentherapie)

Woche	4				6				14				22				30			
Evaluation	Wirkung	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert	Relative Häufigkeit	95% CI	p-Wert				
VAMI	-1	9.1	3-28	0.001	9.1	3-28	0	8.3	1-35	0.004	10	2-40	0.011	0	0-35	0.008				
	0	13.6	5-33		0	0-15		0	0-24		0	0-28		0	0-35					
	1	77.3	57-90		90.9	72-97		91.7	65-99		90	60-98		100	65-100					
VAS	-1	0	0-18	0	5.9	1-27	0	0	0-32	0.005	0	0-43	0.025	0	0-56	0.083				
	0	0	0-18		5.9	1-27		0	0-32		0	0-43		0	0-56					
	1	100	82-100		88.2	66-97		100	68-100		100	57-100		100	44-100					
HCPI	-1	35.3	17-59	0.317	29.4	13-53	0.134	28.6	8-64	0.414	40	12-77	0.655	0	44-100	0.083				
	0	5.9	1-27		5.9	1-27		14.3	3-51		0	0-43		0	0-56					
	1	58.8	36-78		64.7	41-83		57.1	25-84		60	23-88		100	0-56					

3.3.1 Modifizierter Veterinary-assessed mobility index

Bei 85-90% der Hunde zeigte sich im Median 17.5 Tage nach der palliativen Strahlentherapie eine Schmerzreduktion im Vergleich zur Woche 1. Diese beobachtete Schmerzreduktion hielt im Mittel 100.5 Tage lang an. Die Schmerzabnahme äusserte sich im Rahmen einer erkennbaren Verbesserung des Gangbildes, Reduktion der Schmerzhaftigkeit bei Palpation und Verbesserung der ROM der Gelenke.

Die Reduktionsstärke im modifizierten VAMI wurde als kontinuierliche Variable mit einem α -Fehler kleiner als 5% als normalverteilt betrachtet. Die Hunde, die weiterhin keine Analgetika benötigten, zeigten im Verlauf der Studienzeit eine mittlere Reduktion von 3.2-5.4

Punkten. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Schmerzreduktion zwischen den verschiedenen Kontrollwochen nach Bestrahlung festgestellt werden. Die mittlere Reduktion des modifizierten VAMI zu den Kontrollterminen im Vergleich zu Woche 1 und Woche 2 ist in Tabelle 5 für alle Hunde ersichtlich. Im Anhang finden sich die Reduktionen in Tabelle 8 nur für die Hunde, die nach einer oder zwei Bestrahlungsserien weiterhin ohne Analgetika belassen werden konnten und in Tabelle 9 nur für die Hunde, die nur eine Strahlentherapieserie und danach keine weiteren Analgetika benötigten, dargestellt.

Tabelle 5:

VAMI-Reduktion unter Einschluss aller Hunde: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAMI nach Bestrahlung (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

VAMI						
Reduktion im Vergleich zu Woche 1				Reduktion im Vergleich zu Woche 2		
Woche	M	SD	95% CI	M	SD	95% CI
4	2.4	1.8	1.5 – 3.4	2.4	1.9	1.5 – 3.4
6	3.2	1.6	2.4 – 4.1	3.0	1.9	2.1 – 4.0
14	3.6	1.1	2.9 – 4.3	3.5	2.1	2.1 – 4.8
22	4.3	3.1	2.0 – 6.7	3.9	3.7	1.2 – 6.5
30	5.0	3.6	2.0 – 8.0	4.9	4.1	1.1 – 8.8

3.3.2 Visual analogue scale für chronische Schmerzen

Im VAS zeigten im Vergleich zur Ausgangswoche 81.3-87.5% der Hunde eine Schmerzreduktion nach (im Median) 19 Tagen. Die Reduktion der chronischen Schmerzen dauerte im Mittel 78.9 Tage lang.

Auf einer Schmerzskala von 0-10 Zentimetern war im Mittel eine Abnahme der chronischen Schmerzen um 1.4-2.7 Zentimetern zu beobachten. In den Wochen 6, 14 und 22 konnte eine signifikante Differenz in der Reduktion im Vergleich mit Woche 4 festgestellt werden (unter Berücksichtigung aller Hunde, unabhängig ob mit Analgetika und/oder einer zweiten Bestrahlungsserie).

Die Stärke der VAS-Reduktion wurde als kontinuierliche Variable mit Normalverteilung angesehen, da sie einen α -Fehler kleiner als 5% aufzeigte. Die mittlere Reduktion des VAS zu den Kontrollterminen im Vergleich zu Woche 1 und Woche 2 ist in Tabelle 6 für alle Hunde ersichtlich. Im Anhang ist die Reduktion in Tabelle 10 für Hunde, die nach Woche 6 nach einer oder zwei Bestrahlungsserien weiterhin ohne Analgetika belassen werden konnten und

in Tabelle 11 für Hunde, die nur eine Strahlentherapieserie und keine weiteren Analgetika nach Woche 6 erhielten, dargestellt.

Tabelle 6:

VAS-Reduktion unter Einschluss aller Hunde: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAS nach palliativer Bestrahlung (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

VAS						
	Reduktion im Vergleich zu Woche 1			Reduktion im Vergleich zu Woche 2		
Woche	M	SD	95% CI	M	SD	95% CI
4	1.4	1.6	0.4 – 2.4	2.0	1.4	1.1 – 2.8
6	1.9	1.7	0.9 – 3.0	2.4	1.5	1.5 – 3.3
14	2.7	1.5	1.5 – 4.0	3.1	1.5	1.8 – 4.4
22	1.7	1.1	0.3 – 3.1	2.3	1.1	0.9 – 3.7
30	2.3	0.9	0.1 – 4.4	2.9	1.3	0.4 – 6.2

3.3.3 Helsinki chronic pain index

Beim Helsinki chronic pain index stuften 56.3% der befragten Besitzer ihren Hund (im Median) 22.5 Tage nach Bestrahlung als weniger schmerzhaft ein. Die beobachtete Schmerzreduktion wurde im Median 52 Tage lang beobachtet. Bei einem Hund wurde eine zweite Bestrahlungsserie mit 3x2Gy durchgeführt. Drei Hunde zeigten auch nach der zweiten Bestrahlungsserie keine Reduktion im HCPI. Bei 37.5% der Hunde wurde zwei Wochen nach der Bestrahlung eine Zunahme im HCPI verglichen mit Woche 1 festgestellt. Diese Schmerzzunahme wurde durch die direkte Befragung der Besitzer, ob ihr Hund stärkere Schmerzen seit der Bestrahlung zeigen würde, von keinem Besitzer bestätigt.

Die Reduktionsstärke im HCPI wurde ebenfalls auf Normalverteilung hin getestet und mit einem α -Fehler kleiner als 5% als normalverteilte kontinuierliche Variable gewertet. Die Hunde zeigten im HCPI bis zur Woche 22 eine mittlere Schmerzreduktion von 1.9-2.6 Punkten. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Reduktion im HCPI zwischen den verschiedenen Kontrollwochen nach Bestrahlung festgestellt werden. Beim letzten Kontrollzeitpunkt (Woche 30) wurde eine Schmerzzunahme von im Mittel 4.7 Punkten beobachtet. Die mittlere Reduktion im HCPI zu den Kontrollterminen im Vergleich zu Woche 1 und Woche 2 ist in Tabelle 7 für alle Hunde angegeben. Im Anhang sind in Tabelle 12 die HCPI-Reduktion für Hunde, die nach Woche 6 nach einer oder zwei Bestrahlungsserien weiterhin ohne Analgetika belassen werden konnten und in Tabelle 13 für Hunde, die nur eine Strahlentherapieserie und danach keine Analgetika benötigten, dargestellt.

Tabelle 7:

HCPI-Reduktion unter Einschluss aller Hunde: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im HCPI nach palliativer Bestrahlung (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

HCPI						
	Reduktion im Vergleich zu Woche 1			Reduktion im Vergleich zu Woche 2		
Woche	M	SD	95% CI	M	SD	95% CI
4	1.9	4.7	-0.9 – 4.8	2.0	4.9	-1.0- 5.0
6	2.4	4.7	-0.5 – 5.2	2.1	4.8	-0.8 – 5.0
14	2.6	5.8	-2.8 – 7.9	2.6	5.6	-2.6 – 7.7
22	2.6	4.6	-3.1 – 8.3	1.6	3.5	-2.8 – 6.0
30	-4.7	2.5	-10.9 – 1.6	6.7	6.8	-23.6 – 10.2

3.3.4 Gait4Dog Walking System

Das Gait4Dog Walking System zeigte bei den Studienhunden Veränderungen des physiologischen Gangbildes an. In 69% der Fälle wurde die von den beiden Tierärzten diagnostizierte Lahmheit vom Gait4Dog Walking System bestätigt. Die subjektiv von den beiden Tierärzten festgestellte Lahmheit stimmte in 31% der Fälle nicht mit den Gait4Dog Messungen überein. In diesen Fällen stellte das Gait4Dog Walking System keine Lahmheit oder eine Lahmheit einer anderen als von den beiden Tierärzten diagnostizierter Gliedmasse fest. Die während den Kontrollwochen durchgeführten Ganganalysen zeigten Veränderungen im Total Pressure Index an, welche aber oftmals inkonsistent waren. Eine Abnahme der Lahmheit in den Kontrollwochen nach der palliativen Strahlentherapie wurde durch das Gait4Dog Walking System nur in 24% der Fälle bestätigt. In 76% der Fälle war kein positiver Effekt nach palliativer Bestrahlung ersichtlich, respektive darstellbar.

4 Diskussion

4.1 Wirkung der Strahlentherapie bei Osteoarthritis

Von den Hunden mit therapierefraktärer Osteoarthritis zeigte den Besitzern nach zu urteilen 56.3% der Hunde innerhalb der ersten vier Wochen nach palliativer Strahlentherapie eine Verbesserung an. Diese Reduktion der chronischen Schmerzen bezieht sich auf den HCPI der Erstuntersuchung. Zu diesem Zeitpunkt bekamen die Studienhunde unterschiedlichen Analgetika. Vergleicht man den HCPI vier Wochen nach der Strahlentherapie mit der Woche 2, in der alle Hunde 2-4mg Tramadol erhielten, zeigen 64.7% eine Reduktion. Den Besitzern nach zu urteilen ist somit bei 56.3-64.7% der Hunde mit einer Abnahme der chronischen Schmerzen zu rechnen. Angesichts der therapierefraktären chronischen Schmerzen, welche die Besitzer beobachteten, ist dies ein bedeutender Prozentsatz an Hunden, die eine für die Besitzer wahrnehmbare Schmerzlinderung zeigten. Vergleicht man den modifizierten VAMI vier Wochen nach erfolgter Bestrahlung mit der Woche 1 bzw. der Woche 2 ist eine Reduktion bei 90% bzw. 90.9% der Hunde festzustellen. Dem VAS nach wiesen vier Wochen nach der Strahlentherapie im Vergleich zu Woche 1 bzw. Woche 2 81.3% bzw. 88.2% der Hunde eine Schmerzlinderung auf. Die Tatsache, dass weder die Besitzer noch die beiden Tierärzte verblindet waren, trägt sicherlich zu der hohen Reduktionsrate bei. Es ist zu erwarten, dass sowohl die Besitzer als auch die Tierärzte mit dem Hintergrundwissen, dass eine Therapie durchgeführt wurde, dazu geneigt sind mehrheitlich eine Verbesserung zu sehen. In klinisch durchgeführten Studien ist eine Verblindung der Besitzer und betreuenden Tierärzte leider oftmals nicht durchführbar. Eine verblindete Studie würde eine negative Kontrolle mit sich führen. Auf eine negative Kontrolle wurde angesichts des Vorhandenseins von chronischen Schmerzen und der ethischen Bedenken solche Schmerzen wissentlich unbehandelt zu lassen verzichtet. In Anbetracht der fehlenden Verblindung und der damit auch fehlenden negativ Kontrolle ist die Übereinstimmung mit Erfahrungswerten und Studien trotzdem erstaunlich gut. In der retrospektiven Studie von L. Keilholz 1998 sprachen nach den Schmerzkriterien von Von Pannewitz 63% der therapieresistenten humanen Patienten auf die Strahlentherapie an. Die Patienten wurden in zwei Serien mit je 6x0.5-1Gy in drei Fraktionen pro Woche mit einer Gesamtdosis von 6-12Gy bestrahlt (Keilholz, Seegenschmiedt et al. 1998). In einer deutschen humanmedizinischen Patterns-of-Care-Studie, in welcher die Patientendaten verschiedener Bestrahlungsinstitute ausgewertet wurden, zeigten 60% der Patienten eine Schmerzreduktion von mindestens drei Monaten. Zu keiner Besserung kam es bei 20.5% der Patienten (Mucke, Seegenschmiedt et al. 2010). Die erhaltenen Ergebnisse sind damit vergleichbar mit Resultaten nach Behandlung therapierefraktärer degenerativer Gelenkschmerzen aus der Humanmedizin. In der vorliegenden Studie sprachen laut HCPI

43.7%, im modifizierten VAMI 9.1% und im VAS für chronische Schmerzen 11.8% der Hunde nicht auf die Strahlentherapie an. In der von K. Hartung 1980 veröffentlichten Arbeit über die Röntgentherapie entzündlicher Erkrankungen beim Hund galten 82% der Patienten als geheilt oder gebessert. Als geheilt galten in der Studie von Hartung Hunde, welche nach der Bestrahlung keine Lahmheit mehr aufwiesen. Hunde, die wesentlich geringere Beschwerden aufzeigten als zuvor, wurden als verbessert bezeichnet (Hartung 1980). Ein Vergleich der Anzahl Patienten, die auf die niedrig dosierte Strahlentherapie ansprachen zwischen human- und veterinärmedizinischen Studien ist allerdings schwierig, da die verwendeten Beurteilungskriterien nicht einheitlich angewendet wurden. Unklar ist auch, ob die Patienten in anderen Studien zusätzliche Analgetika während der Strahlentherapie und im Anschluss auf die Therapie erhielten.

In der vorliegenden Studie sprachen gemäss des modifizierten VAMI und des VAS für chronische Schmerzen 81.3-90% der Hunde auf die Bestrahlung an, wenn die Stärke der chronischen Schmerzen nach erfolgter Strahlentherapie mit der Schmerzhaftigkeit zu Beginn der Studie verglichen wird. Der Vergleich chronischen Schmerzen nach Bestrahlung mit der Woche 1 widerspiegelt auch die Realität wieder. Im klinischen Alltag werden Hunde mit unterschiedlicher Lahmheitsstärke und vorausgegangen Therapien vorgestellt. Unsere erhaltenen Resultate stimmen mit den veröffentlichten Ergebnissen von Hartung von 1980 relativ gut überein (Hartung 1980). Ähnliche Ergebnisse erhielt auch Boroffka. In deren retrospektiven Studie, welche die schmerzlindernde Wirkung bei 124 Hunden aufzeigt, wurden 73% der Hunde als beschwerdefrei oder wesentlich verbessert beurteilt (Boroffka 1995).

In 33% der Fälle mussten die Hunde in der vorliegenden Studie vier Wochen nach der Strahlentherapie aufgrund ungenügenden Ansprechens wieder auf ihre ursprünglichen Analgetika (NSAIDs) gesetzt werden. Die Anzahl von Patienten, die nach der Strahlentherapie wieder Analgetika benötigte, mag zunächst hoch erscheinen. Es ist aber zu berücksichtigen, dass alle in die Studie einbezogenen Hunde therapierefraktäre Patienten und damit eine negative Patientenselektion darstellen. Sowohl in den human- als auch in veterinärmedizinischen Studien finden sich keine Angaben darüber, ob die Patienten nach Bestrahlung weiterhin Analgetika benötigten oder nicht. Es wird lediglich darauf eingegangen, ob eine Linderung der chronischen Schmerzen durch die palliative Strahlentherapie erreicht wurde. In der vorliegenden Studie ist auch nach Ausschluss der Patienten, die nach Bestrahlung wieder Analgetika erhielten, eine Reduktion der chronischen Schmerzen zu beobachten. In den uns bekannten Studien wurde die Linderung der chronischen Schmerzen qualitativ oder semiquantitativ erhoben.

Die Strahlentherapie alleine mag nicht in allen Fällen therapieresistenter Osteoarthritis ausreichend analgetisch wirken. In Kombination mit Analgetika zeigten aber nach den Evaluationsformen der Tierärzte alle Patienten ab Woche 14 (siehe Tabelle 4) eine Reduktion

der chronischen Schmerzen. Während der Studiendauer benötigten 56% der Hunde keine weiteren Analgetika mehr. Der vergleichsweise geringe Aufwand und auch die relativ geringen Kosten im Vergleich zu chirurgischen Eingriffen und jahrelanger täglicher Einnahme NSAIDs, sprechen für die Strahlentherapie.

Ein Hund (Lagotto Romagnolo) zeigte vier Wochen nach Bestrahlung beider Ellbogengelenke eine vorübergehende Alopezie im Bestrahlungsfeld beider Ellbogengelenke. Davon abgesehen zeigte keiner der Hunde akute Strahlennebenwirkungen. Es ist uns keine Studie bekannt in der akute Nebenwirkungen nach niedrig dosierter Strahlentherapie beschrieben wurden.

Es stellt sich auch die Frage zu welchem Zeitpunkt des Krankheitsprozesses die palliative Strahlentherapie am meisten indiziert ist bzw. wann mit der grössten Wirksamkeit zu rechnen ist. Die Symptombdauer zeigte sich in der Studie von Keilholz als signifikant negativ prognostischer Faktor (Keilholz, Seegenschmiedt et al. 1998). Aufgrund der geringen Patientenzahl in unserer Studie lassen sich diesbezüglich keine Aussagen machen. Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten litten aber im Median bereits seit drei Jahren an Osteoarthritis. Eine höhere Ansprechrate bei früherer Therapie ist nicht ausgeschlossen.

4.1.1 Zeitpunkt des Wirkungseintritts

Die analgetische Wirkung trat im Median laut des modifizierten VAMI, des VAS für chronische Schmerzen und dem HCPI nach 18 bis 22.5 Tagen ein. Im Vergleich dazu trat in der retrospektiven Studie von R. Ruppert 2003 der Behandlungserfolg nach Bestrahlung in zwei Serien mit je 6x0.5Gy in 47% der Fälle erst nach ca. 10 Wochen ein (Ruppert, Seegenschmiedt et al. 2004). A. Pommer berichtete von einer funktionellen Verbesserung innert den ersten zwei bis drei Wochen nach der Strahlentherapie (Pommer 1958). In der retrospektiven Studie von Boroffka war die Besserung während oder innerhalb eines Monats nach der Bestrahlung ersichtlich (Boroffka 1995). Unsere Resultate stimmen damit mit den Beobachtungen von A. Pommer und Boroffka überein.

Die mediane Reduktion im modifizierten VAMI und VAS für chronische Schmerzen nahm im Verlauf der Evaluation weiter zu. Diese zunehmende Reduktion war allerdings nur für den VAS für chronische Schmerzen statistisch signifikant. Dies bedeutet, dass nach einer ersten Abnahme der chronischen Schmerzen innert den ersten Wochen einer weiteren Verbesserung im Verlauf der nächsten Monate möglich ist. Die während Wochen beobachtbare mehr oder weniger kontinuierliche Reduktion der chronischen Schmerzen ist auch in der Humanmedizin beschrieben worden. Andere Autoren beschreiben bis zu sechs Monaten nach der Strahlentherapie eine Verringerung der chronischen Schmerzen und empfiehlt aus diesem Grund ein Follow-up von mindestens 6-12 Monaten (Ruppert, Seegenschmiedt et al. 2004).

4.1.2 Wirkungsstärke

Betrachtet man lediglich die Hunde, welche nur eine Bestrahlungsserie und danach keine weiteren Analgetika mehr erhielten, zeigte sich im VAMI in Woche 4, 6, 14, 22 und 30 eine mittlere Reduktion von 2.4, 3.2, 3.7, 3.6 und 5.0 Punkten im Vergleich zu Woche 1. In der Studie von A. Hielm-Björkman wurde die Wirkung eines Grünlipp-Muschel Präparates, welches Hunden mit Osteoarthritis verabreicht wurde, nach acht Wochen untersucht. Die mediane Reduktion nach acht Wochen betrug in dieser Studie lediglich 1.0 Punkte. In einer weiteren Studie von A. Hielm-Björkman wurde die Wirkung eines homöopathischen Präparates untersucht. Die Reduktion im modifizierten VAMI nach acht Wochen betrug hier im Median 1.5 Punkte. Beiden Studien führten eine positive Kontrollgruppe mit Hunden durch, die acht Wochen lang Carprofen erhielten. Die Hunde der hier beschriebenen Untersuchungen zeigten nach Strahlentherapie eine stärkere Schmerzreduktion als die Hunde der Carprofen-Studie (die eine mediane Reduktion von 3.0 Punkten aufwiesen) (Hielm-Bjorkman, Kuusela et al. 2003; Peterson and Keefe 2004; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009).

Im VAS für chronische Schmerzen zeigten die Hunde der vorliegenden Studie, welche nur eine Bestrahlungsserie und danach keine Analgetika mehr erhielten in der Woche 4, 6, 14 und 22 eine Reduktion von im Mittel 1.4, 1.9, 1.9, 1.1 Punkten. In den Studien von A. Hielm-Björkman zeigten die Hunde im VAS für chronische Schmerzen eine mediane Reduktion um 1.4 Punkte bei der Anwendung des Grünlipp-Muschel Präparates und eine mediane Reduktion um 0.2 Punkte bei der Verabreichung eines Homöopathischen Präparates. Beim Vergleich des VAS ist zu bedenken, dass der VAS unserer Studie von den beiden Tierärzten durchgeführt wurde. Im Gegensatz dazu wurde der VAS in den Studien von A. Hielm-Björkman von den Besitzern ausgeführt. Die durch die Strahlentherapie erhaltene mittlere Reduktion des VAS ist mit der medianen Reduktion des VAS von 1.4 Punkten der Carprofen-Gruppe der beiden Studien von A. Hielm-Björkman vergleichbar (Hielm-Bjorkman, Kuusela et al. 2003; Peterson and Keefe 2004; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009).

Die Reduktion im HCPI betrug für die Woche 4, 6, 14 und 22 im Mittel 1.9, 2.4, 2.5 und 1.0 Punkte. Im Vergleich dazu zeigten die Hunde in den beiden Studien von A. Hielm-Björkman nach einer achtwöchigen Gabe eines Grünlipp-Muschel Präparates bzw. eines Homöopathischen Präparates eine mediane Reduktion im HCPI von 2.0 bzw. 1.5 Punkten. Die Wirkungsstärke der Strahlentherapie ist für die Besitzer somit vergleichbar, respektive höher als die Wirkung eines Grünlipp-Muschel oder Homöopathischen Präparates (Hielm-Bjorkman, Kuusela et al. 2003; Peterson and Keefe 2004; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009; Hielm-Bjorkman, Tulamo et al. 2009). Allerdings sind die Untersucher der vorliegenden Studie nicht verblindet. Es ist daher zu bedenken, dass die erhaltenen mittleren Reduktionsstärken verfälscht und die wahren Reduktionsstärken möglicherweise tiefer liegen.

4.1.3 Wirkungsdauer

Obwohl die niedrig dosierte Strahlentherapie eine symptomatische Therapie darstellt, hält deren analgetische Wirkung im Vergleich zur Schmerztherapie mit NAIDs langfristig an. Dem modifizierten VAMI nach zu urteilen hält der analgetische Effekt der Strahlentherapie im Median 111.5 Tage lang an. Im Median dauert die Reduktion im VAS für chronische Schmerzen 46.5 Tage lang an. Im HCPI zeigte sich eine mediane Wirkungsdauer von 52 Tagen. In Anbetracht dessen, dass es sich um ältere Hunde mit therapierefraktären chronischen Schmerzen handelte, ist eine mediane Wirkungsdauer von 46.5 bis 111.5 Tagen nicht unwesentlich.

4.2 Evaluationsformen

Die subjektiven Evaluationsformen konnten bei der Mehrzahl der Hunde eine lang andauernde Besserung oder sogar Beschwerdefreiheit aufzeigen. Aufgrund der subjektiven Natur der durchgeführten Evaluationsformen und der fehlenden Verblindung der beiden Tierärzte, ist ein systematischer Fehler in der Ansprechrage möglich. Die gute Übereinstimmung der beiden Tierärzte in den Beurteilungen, spricht aber für die Anwendbarkeit des modifizierten VAMI und des VAS für chronische Schmerzen trotz fehlender Verblindung. Die 56.3-87.5% der Hunde, die nach subjektiver Beurteilung eine Besserung zeigten, sind mit Angaben in der Literatur vergleichbar. Angesichts der subjektiven Beurteilung der palliativen Strahlentherapie bei Osteoarthritis, ist die Übereinstimmung der verschiedenen Autoren über den Behandlungserfolg sowohl in der Humanmedizin als auch der Veterinärmedizin insgesamt erstaunlich.

4.2.1 Modifizierter Veterinary-assessed mobility index

Der modifizierte VAMI wurde in abgeänderter Version verwendet (siehe Anhang 2). In der vorliegenden Studie wurden zusätzlich zu der Beurteilung der Lahmheit im Schritt, Trab und Galopp, dem Hochspringen und Treppensteigen auch die Schmerzhaftigkeit der Gelenkspalnation und der ROM in die Beurteilung miteinbezogen. Die Beurteilung der Lahmheit in den verschiedenen Gangarten, das Hochspringen und Treppensteigen sind alle zu einem gewissen Grad durch eine mögliche mechanische Einschränkung beeinflusst. Diese mechanische Komponente dann trotz reduzierter Schmerzhaftigkeit unverändert sein. Aus diesem Grund wurde zusätzlich die Gelenkspalnation in die Beurteilung miteinbezogen. Die Beurteilung der Schmerzhaftigkeit bei Palnation ist ein guter Indikator für die Zunahme oder Abnahme der Schmerzhaftigkeit der Gelenke. Eine Schwierigkeit im modifizierten VAMI ist die Durchführung dieser Evaluation in einer für den Patienten ungewohnten Umgebung. Die Hunde sind in einer Klinik oftmals nervös und gestresst und zeigen Schmerzen weniger stark an als in ihrer gewohnten Umgebung. Ein von zuhause abweichender Lahmheitsgrad wurde von den Hundebesitzern dieser Studie ebenfalls beschrieben. Da diese Einflüsse aber auch vor

der Strahlentherapie vorhanden waren, gehen wir davon aus dass die Zunahme oder Abnahme der Lahmheit nach Bestrahlung auf die Bestrahlung zurückzuführen ist. In der Evaluation des modifizierten VAMI unterschieden sich die beiden Tierärzte im Mittel um 0.5 Punkte. Bei einer möglichen Gesamtpunktzahl von 27 Punkten im modifizierten VAMI stufen wir diesen Unterschied als gering ein. Die gute Übereinstimmung der beiden Tierärzte spricht somit trotz fehlender Verblindung für die analgetische Wirksamkeit der palliativen Strahlentherapie.

4.2.2 Visual analogue scale für chronische Schmerzen

Der VAS findet in der Human- und Veterinärmedizin in verschiedenen Studien Anwendung. Der VAS zur Evaluation von Schmerzen ist als sensitiv und reproduzierbar beschrieben (Mathews 2000). In den Wochen 6, 14 und 22 konnte eine signifikante Differenz in der Reduktion im Vergleich mit Woche 4 festgestellt werden (unter Berücksichtigung aller Hunde, unabhängig ob mit Analgetika und/oder einer zweiten Bestrahlungsserie). Dies bedeutet, dass nach einer initialen Reduktion der chronischen Schmerzen nach der palliativen Strahlentherapie im Verlauf der Wochen eine weitere Abnahme der chronischen Schmerzen festgestellt werden konnte. Im VAS zeigten die beiden Tierärzte eine mittlere Abweichung von 6.9 Millimetern. In einer Skala von 0 bis 100 Millimetern erachten wir diese Differenz ebenfalls als vernachlässigbar.

4.2.3 Helsinki chronic pain index

Der HCPI in finnischer Sprache bestehend aus 11 Fragen ist ein zuverlässiger Fragebogen mit einer hohen Validität und Sensitivität für die Evaluation chronischer Schmerzen beim Hund. Anna K. Hielm-Björkman konnte in einer Studie von 2009 aufzeigen, dass der HCPI Fragebogen ein gutes Werkzeug zur Evaluation der Wirksamkeit einer Therapie darstellt. Die Verabreichung von Analgetika wurde von den Besitzer als eindeutige Veränderung in der Schmerzhaftigkeit ihrer Hunde wahrgenommen (Hielm-Bjorkman, Kuusela et al. 2003; Hielm-Bjorkman, Rita et al. 2009). Allerdings darf die Reliabilität, Validität und Sensitivität des HCPI Fragebogens auf Finnisch nicht einfach für die deutsche Übersetzung übernommen werden. Korrekterweise muss auch die deutsche Version des HCPI nach den gleichen psychometrischen Tests evaluiert werden. Aufgrund fehlender validierter Fragebogen zur subjektiven Beurteilung chronischer Schmerzen wurde in dieser Studie der HCPI in deutscher Übersetzung trotz fehlender psychometrischer Testevaluation angewendet.

4.2.4 Gait4Dog Walking System

Die subjektiv festgestellten Lahmheiten wurden zu 69% durch das Gait4Dog Walking System bestätigt. Die subjektiv wahrnehmbare Reduktion der Lahmheit und Schmerzhaftigkeit konnte durch das Gait4Dog Walking System allerdings nur in 24% der Lahmheiten bestätigt werden. Dies bedeutet, dass objektiv nur bei 24% der 29 festgestellten Lahmheiten eine Verbesserung

der Lahmheit und damit analgetischen Effekt der Strahlentherapie durch die Ganganalyse nachweisbar war. Die eindeutige Divergenz der subjektiven und objektiven Beurteilungsmethoden in der Wahrnehmung einer Lahmheitsveränderung kann verschiedene Ursachen haben. Eine mögliche Erklärung ist, dass der schmerzlindernde Effekt der Strahlentherapie zu keiner bzw. nicht objektiv messbaren Verbesserung des Gangbildes führt, da die Veränderungen des Gangbildes zu klein waren. Die Reduktion der Schmerzhaftigkeit bei Manipulation der Gelenke und die palpatorisch wahrnehmbare Abnahme der Gelenksschwellung lassen für uns keinen Zweifel an der Wirksamkeit der palliativen Strahlentherapie. Es ist zu bedenken, dass alle in die Studie einbezogen Hunde im Median bereits seit 3 Jahren (0.5-5 Jahre) lahmten. Das Gait4Dog Walking System ist für die Humanmedizin unter anderem zur Ganganalyse von Parkinsonpatienten entwickelt worden. Die verschiedenen Messparameter werden als Verhältnisse zwischen den einzelnen Gliedmassen und Gliedmassenpaaren angegeben. Diese Verhältnisse unterscheiden sich bei einer Lahmheit oder neurologisch bedingten Gangstörung von den bekannten physiologischen Werten. Es ist anzunehmen, dass es bei über Jahre bestehenden Lahmheiten kompensatorisch zu Schon- und Fehlhaltungen kommt und damit zu einer Veränderung dieser Verhältnisse, welche mit den Gait4Dog Walking System feststellbar sind. Solch über Monate bis Jahre angelegte Fehlhaltungen sind aber trotz Schmerzreduktion auch nach der Strahlentherapie noch zu erwarten. Diese Fehlhaltungen könnten auch eine Erklärung für die nach 3.5 Monaten teilweise weitere Reduktion im VAS im Vergleich zum Index zwei und vier Wochen nach der Strahlentherapie sein. Durch die zwei bis vier Wochen nach der Strahlentherapie einsetzende Schmerzreduktion, konnten die Hunde wieder längere Spaziergänge und damit Muskulatur aufbauen. Es ist anzunehmen, dass die Hunde auch ohne weitere Reduktion der Schmerzhaftigkeit mit der Zeit eine weitere Verbesserung des Gangbildes entwickeln. Ein weiteres Problem in der vorliegenden Ganganalyse könnten die multiplen Lahmheiten des heterogenen Patientengutes sein. Es ist denkbar, dass bei nur einem von Osteoarthritis betroffenen Gelenk und somit Bestrahlung eines einzelnen Gelenkes eine Verbesserung des Gangbildes mittels des Gait4Dog Walking Systems objektiv messbar wäre. Da beim grössten Teil, der in die Studie einbezogenen Hunde eine Ellbogen- und/oder Hüftgelenksdysplasie als Ursache der Osteoarthritis zugrunde lag, waren fast ausnahmslos beide Gelenke gleichzeitig von Osteoarthritis betroffen. Da wir einen Wechsel der Lahmheit von der einen Gliedmasse auf die kontralaterale Gliedmasse vermeiden wollten, bestrahlten wir immer beide Ellbogen- bzw. Hüftgelenke sofern beide klinisch und radiologisch von Osteoarthritis betroffen waren. Dies führt bei einem Ansprechen auf die Strahlentherapie folglich auch beidseits zu einer Reduktion der Schmerzhaftigkeit und damit zu keiner Veränderung der Verhältnisse der Messvariablen des Gait4Dog Walking Systems.

Die vorliegende Studie bestätigt eine klinisch beobachtbare Reduktion der chronischen Schmerzen nach palliativer Bestrahlung osteoarthritischer Gelenke beim Hund. Je nach subjektiver Evaluationsform sprechen zwischen 56.3% und 90% der Hunde auf die Therapie an. Die Quantifizierung, der Zeitpunkt des Eintretens und die Dauer dieser Schmerzreduktion sind durch subjektive Evaluationsformen möglich. Allerdings ist ein Vergleich zwischen verschiedenen Therapieoptionen schwierig aufgrund der unterschiedlichen angewendeten Evaluationsformen. Eine objektive Bestätigung der Schmerzreduktion ist wünschenswert. Das Gait4Dog Walking System ist allerdings für die gleichzeitige Beurteilung mehrerer Gelenke nicht geeignet. Die degenerativ stark eingeschränkten Gelenke bezüglich Schmerzhaftigkeit zu beurteilen, ist mit dem Gait4Dog Walking System ebenfalls nicht möglich.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie auf, dass die niedrig dosierte Strahlentherapie eine nebenwirkungsfreie, zusätzliche Behandlungsmöglichkeit zur Schmerzkontrolle degenerativer Gelenkserkrankungen darstellt. Die Kombinationsmöglichkeit der Strahlentherapie mit NSAIDs, macht die Strahlentherapie zu einer vielversprechenden kombinierbarer Therapieoption bei therapierefraktärer caniner Osteoarthritis.

5 Referenzen

- Altman, D. G. (2000). "Statistics with confidence 2 edition." British Medical Journal 1989, 2000: 46.
- Anesthesiologists, A. C. o. V. (1998). "American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals." J Am Vet Med Assoc 213(5): 628-630.
- Aragon, C. L., E. H. Hofmeister, et al. (2007). "Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs." J Am Vet Med Assoc 230(4): 514-521.
- Boileau, C., J. Martel-Pelletier, et al. (2002). "Licofelone (ML-3000), a dual inhibitor of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase, reduces the level of cartilage chondrocyte death in vivo in experimental dog osteoarthritis: inhibition of pro-apoptotic factors." J Rheumatol 29(7): 1446-1453.
- Bollinger, C. (2002). "Gait analysis of dogs with hip dysplasia treated with gold bead implantation acupuncture." Vet Comp Orthop Traumatol 15.
- Boroffka, S. (1995). Die Röntgentherapie bei chronisch-degenerativen Gelenkentzündungen des Hundes. Berlin.
- Bouw, J. (1982). "Hip dysplasia and dog breeding." Vet Q 4(4): 173-181.
- Brandt, K. D., P. Dieppe, et al. (2009). "Etiopathogenesis of osteoarthritis." Med Clin North Am 93(1): 1-24, xv.
- Brandt, K. D., S. L. Myers, et al. (1991). "Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament." Arthritis Rheum 34(12): 1560-1570.
- Brandt, K. D., G. N. Smith, et al. (2004). "Hyaluronan injection affects neither osteoarthritis progression nor loading of the OA knee in dogs." Biorheology 41(3-4): 493-502.
- Brown, W. M. and R. Doll (1965). "Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis." Br Med J 2(5474): 1327-1332.
- Chalmers, H. J., N. L. Dykes, et al. (2006). "Assessment of bone mineral density of the femoral head in dogs with early osteoarthritis." Am J Vet Res 67(5): 796-800.
- Clements, D. N., S. D. Carter, et al. (2006). "Genetic basis of secondary osteoarthritis in dogs with joint dysplasia." Am J Vet Res 67(5): 909-918.
- Convery, F. R., W. H. Akeson, et al. (1972). "The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses." Clin Orthop Relat Res 82: 253-262.
- Dahlberg, J., G. Fitch, et al. (2005). "The evaluation of extracorporeal shockwave therapy in naturally occurring osteoarthritis of the stifle joint in dogs." Vet Comp Orthop Traumatol 18 (3): 147-152.
- de Haan, J. J., R. L. Goring, et al. (1994). "Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs." Vet Surg 23(3): 177-181.
- E. Viguier, T. L. Q., P. Maitre, A. Gaudin, M. Rawling and D. Hass (2007). "The validity and reliability of the GAITRite system's measurement of the walking dog." Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering Supplement 1: 113-114.

- Flückiger M, et al (2008). "Scoring radiographs for canine Hip Dysplasia—the big three organizations in the world." *Eur J Comp Anim Pract* 17: 135.
- Francis, D. J., N. Hutadilok, et al. (1993). "Pentosan polysulphate and glycosaminoglycan polysulphate stimulate the synthesis of hyaluronan in vivo." *Rheumatol Int* 13(2): 61-64.
- German, A. J., M. Hervera, et al. (2009). "Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs." *Domest Anim Endocrinol* 37(4): 214-226.
- Goldring, S. R. (2008). "The role of bone in osteoarthritis pathogenesis." *Rheum Dis Clin North Am* 34(3): 561-571.
- Guillou, D. a. (2012). *Total Elbow Replacement in dogs. Veterinary surgery small animal*. S. A. Johnston, Elsevier Saunders. 1.
- Hartung, K. (1973). "[Experimental studies on the occurrence of radiation injuries in dogs and horses following roentgen therapy]." *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 86(11): 201-205.
- Hartung, K. (1980). "[X-ray therapy of inflammatory diseases in the dog]." *Tierarztl Prax* 8(3): 363-366.
- He, L. F. (1987). "Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia." *Pain* 31(1): 99-121.
- Henrotin, Y., C. Sanchez, et al. (2005). "Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: present and future perspectives." *Vet J* 170(1): 113-123.
- Hielm-Björkman, A. (2007). "Assessment of chronic pain and evaluation of three complementary therapies (gold implants, green lipped mussel and a homeopathic combination preparation) for canine osteoarthritis, using randomized, controlled, double-blind study designs."
- Hielm-Bjorkman, A., R. M. Tulamo, et al. (2009). "Evaluating complementary therapies for canine osteoarthritis--Part II: a homeopathic combination preparation (Zeel)." *Evid Based Complement Alternat Med* 6(4): 465-471.
- Hielm-Bjorkman, A., R. M. Tulamo, et al. (2009). "Evaluating Complementary Therapies for Canine Osteoarthritis Part I: Green-lipped Mussel (*Perna canaliculus*)." *Evid Based Complement Alternat Med* 6(3): 365-373.
- Hielm-Bjorkman, A. K., A. S. Kapatkin, et al. (2011). "Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs." *Am J Vet Res* 72(5): 601-607.
- Hielm-Bjorkman, A. K., E. Kuusela, et al. (2003). "Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs." *J Am Vet Med Assoc* 222(11): 1552-1558.
- Hielm-Bjorkman, A. K., H. Rita, et al. (2009). "Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis." *Am J Vet Res* 70(6): 727-734.
- Hildebrandt, G., L. Maggiora, et al. (2002). "Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro." *Int J Radiat Biol* 78(4): 315-325.

- Hildebrandt, G., A. Radlimgmayr, et al. (2003). "Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats." *Int J Radiat Biol*79(12): 993-1001.
- Hildebrandt, G., M. P. Seed, et al. (1998). "Effects of low dose ionizing radiation on murine chronic granulomatous tissue." *Strahlenther Onkol*174(11): 580-588.
- Hildebrandt, G., M. P. Seed, et al. (1998). "Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy." *Int J Radiat Biol*74(3): 367-378.
- Huck, J. L., D. N. Biery, et al. (2009). "A longitudinal study of the influence of lifetime food restriction on development of osteoarthritis in the canine elbow." *Vet Surg*38(2): 192-198.
- Impellizeri, J. A., M. A. Tetrack, et al. (2000). "Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis." *J Am Vet Med Assoc*216(7): 1089-1091.
- Innes, J. F. (2012). *Arthritis. Veterinary Surgery Small Animal*. S. A. Johnston. 1.
- Innes, J. F., A. R. Barr, et al. (2000). "Efficacy of oral calcium pentosan polysulphate for the treatment of osteoarthritis of the canine stifle joint secondary to cranial cruciate ligament deficiency." *Vet Rec*146(15): 433-437.
- Innes, J. F., J. Clayton, et al. (2010). "Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis." *Vet Rec*166(8): 226-230.
- Innes, J. F., C. J. Fuller, et al. (2003). "Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis." *Vet Rec*152(15): 457-460.
- Isola, M., V. Ferrari, et al. (2011). "Nerve growth factor concentrations in the synovial fluid from healthy dogs and dogs with secondary osteoarthritis." *Vet Comp Orthop Traumatol*24(4): 279-284.
- Jaeger, G. T., S. Larsen, et al. (2006). "Double-blind, placebo-controlled trial of the pain-relieving effects of the implantation of gold beads into dogs with hip dysplasia." *Vet Rec*158(21): 722-726.
- Jaeger, G. T., S. Larsen, et al. (2007). "Two years follow-up study of the pain-relieving effect of gold bead implantation in dogs with hip-joint arthritis." *Acta Vet Scand*49: 9.
- Jaegger, G., D. J. Marcellin-Little, et al. (2002). "Reliability of goniometry in Labrador Retrievers." *Am J Vet Res*63(7): 979-986.
- Johnston, J. D. (1997). *Osteoarthritis*.
- Johnston, S. A. (1997). "Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology." *Vet Clin North Am Small Anim Pract*27(4): 699-723.
- Johnston, S. A., R. M. McLaughlin, et al. (2008). "Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs." *Vet Clin North Am Small Anim Pract*38(6): 1449-1470, viii.
- Jovanovic, D. V., J. C. Fernandes, et al. (2001). "In vivo dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by ML-3000 reduces the progression of experimental osteoarthritis: suppression of collagenase 1 and interleukin-1 β synthesis." *Arthritis Rheum*44(10): 2320-2330.
- Kapatkin, A. S., M. Tomasic, et al. (2006). "Effects of electrostimulated acupuncture on ground reaction forces and pain scores in dogs with chronic elbow joint arthritis." *J Am Vet Med Assoc*228(9): 1350-1354.

- Keilholz, L., H. Seegenschmiedt, et al. (1998). "[Radiotherapy for painful degenerative joint disorders. Indications, technique and clinical results]." *Strahlenther Onkol*174(5): 243-250.
- Kern, P. M. and L. Keilholz (2009). "Radio-immunological mechanisms of anti-inflammatory treatment: is there a way from the past into the future?" *Autoimmunity*42(4): 337-339.
- Kirkby, K. A. and D. D. Lewis (2012). "Canine hip dysplasia: reviewing the evidence for nonsurgical management." *Vet Surg*41(1).
- LaFond, E., G. J. Breur, et al. (2002). "Breed susceptibility for developmental orthopedic diseases in dogs." *J Am Anim Hosp Assoc* 38(5): 467-477.
- Lajeunesse, D., J. Martel-Pelletier, et al. (2004). "Treatment with licofelone prevents abnormal subchondral bone cell metabolism in experimental dog osteoarthritis." *Ann Rheum Dis*63(1): 78-83.
- Lascelles, B. D., J. S. Gaynor, et al. (2008). "Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs." *J Vet Intern Med*22(1): 53-59.
- Lauten, S. D. (2006). "Nutritional risks to large-breed dogs: From weaning to the geriatric years." *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*36(6): 1345-+.
- Lavrijsen, I. C., H. C. Heuven, et al. (2012). "Phenotypic and genetic evaluation of elbow dysplasia in Dutch Labrador Retrievers, Golden Retrievers, and Bernese Mountain dogs." *Vet J*193(2): 486-492.
- Light, V. A., J. E. Steiss, et al. (2010). "Temporal-spatial gait analysis by use of a portable walkway system in healthy Labrador Retrievers at a walk." *Am J Vet Res*71(9): 997-1002.
- Livingston, A. (2000). "Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *Vet Clin North Am Small Anim Pract*30(4): 773-781, vi.
- Macrory, L., A. Vaughan-Thomas, et al. (2009). "An exploration of the ability of tepoxalin to ameliorate the degradation of articular cartilage in a canine in vitro model." *BMC Vet Res*5: 25.
- Malek, S., S. J. Sample, et al. (2012). "Effect of analgesic therapy on clinical outcome measures in a randomized controlled trial using client-owned dogs with hip osteoarthritis." *BMC Vet Res*8: 185.
- Marshall, W. G., H. A. Hazewinkel, et al. (2010). "The effect of weight loss on lameness in obese dogs with osteoarthritis." *Vet Res Commun*34(3): 241-253.
- Mathews, K. A. (2000). "Pain assessment and general approach to management." *Vet Clin North Am Small Anim Pract*30(4): 729-755, v.
- Mease, P. J., S. Hanna, et al. (2011). "Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment." *J Rheumatol*38(8): 1546-1551.
- Mittleman, E. and J. S. Gaynor (2000). "A brief overview of the analgesic and immunologic effects of acupuncture in domestic animals." *J Am Vet Med Assoc*217(8): 1201-1205.
- Mlacnik, E., B. A. Bockstahler, et al. (2006). "Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis." *J Am Vet Med Assoc*229(11): 1756-1760.

- Mucke, R., M. H. Seegenschmiedt, et al. (2010). "[Radiotherapy in painful gonarthrosis. Results of a national patterns-of-care study]." *Strahlenther Onkol*186(1): 7-17.
- O'Connor, B. L., D. M. Visco, et al. (1992). "Neurogenic acceleration of osteoarthritis. The effects of previous neurectomy of the articular nerves on the development of osteoarthritis after transection of the anterior cruciate ligament in dogs." *J Bone Joint Surg Am*74(3): 367-376.
- P. Maitre, A. A., M. Verset, T. Roger and E. Viguier (2007). "Chronic cranial cruciate ligament rupture in dog: four legs assessment with a walkway." *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*Supplement 1: 111–112.
- Papich, M. G. (2008). "An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals." *Vet Clin North Am Small Anim Pract*38(6): 1243-1266, vi.
- Pelletier, J. P., C. Boileau, et al. (2005). "The protective effect of licofelone on experimental osteoarthritis is correlated with the downregulation of gene expression and protein synthesis of several major cartilage catabolic factors: MMP-13, cathepsin K and aggrecanases." *Arthritis Res Ther*7(5): R1091-1102.
- Pelletier, J. P., D. Lajeunesse, et al. (2000). "Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis." *J Rheumatol*27(12): 2893-2902.
- Peterson, K. D. and T. J. Keefe (2004). "Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs." *J Am Vet Med Assoc*225(7): 1056-1060.
- Pommer, A. (1958). "X-ray therapy in veterinary medicine. Advances in veterinary science." Academic Press Inc.4.
- Pommer, A. (1958). X-ray therapy in veterinary medicine. Advances in veterinary science. Academic Press Inc, .
- Powers, M. Y., G. T. Karbe, et al. (2010). "Evaluation of the relationship between Orthopedic Foundation for Animals' hip joint scores and PennHIP distraction index values in dogs." *J Am Vet Med Assoc*237(5): 532-541.
- Punke, J. P., D. A. Hulse, et al. (2009). "Arthroscopic documentation of elbow cartilage pathology in dogs with clinical lameness without changes on standard radiographic projections." *Vet Surg* 38(2): 209-212.
- Read, R. A., D. Cullis-Hill, et al. (1996). "Systemic use of pentosan polysulphate in the treatment of osteoarthritis." *Journal of Small Animal Practice*37(3): 108-114.
- Rodel, F., L. Keilholz, et al. (2007). "Radiobiological mechanisms in inflammatory diseases of low-dose radiation therapy." *Int J Radiat Biol*83(6): 357-366.
- Roush, J. K. (2012). *Arthroscopy. Veterinary surgery small animal*. S. A. Johnston, Elsevier Saunders. 1.
- Roush, J. K., A. R. Cross, et al. (2010). "Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis." *J Am Vet Med Assoc*236(1): 67-73.
- Roush, J. K., C. E. Dodd, et al. (2010). "Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs." *J Am Vet Med Assoc*236(1): 59-66.

- Runge, J. J., S. P. Kelly, et al. (2010). "Distraction index as a risk factor for osteoarthritis associated with hip dysplasia in four large dog breeds." *J Small Anim Pract* 51(5): 264-269.
- Ruppert, R., M. H. Seegenschmiedt, et al. (2004). "[Radiotherapy of osteoarthritis. Indication, technique and clinical results]." *Orthopade* 33(1): 56-62.
- Rychel, J. K. (2010). "Diagnosis and treatment of osteoarthritis." *Top Companion Anim Med* 25(1): 20-25.
- Schaible, H. G., F. Richter, et al. (2009). "Joint pain." *Exp Brain Res* 196(1): 153-162.
- Schaible, H. G. and R. F. Schmidt (1983). "Responses of fine medial articular nerve afferents to passive movements of knee joints." *J Neurophysiol* 49(5): 1118-1126.
- Schaible, H. G. and R. F. Schmidt (1985). "Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units." *J Neurophysiol* 54(5): 1109-1122.
- Schaue, D., J. Jahns, et al. (2005). "Radiation treatment of acute inflammation in mice." *Int J Radiat Biol* 81(9): 657-667.
- Schulz, K., Ed. (2012). *Veterinary surgery small animal. Arthroscopy*, Elsevier Saunders.
- Smith, G. K., P. D. Mayhew, et al. (2001). "Evaluation of risk factors for degenerative joint disease associated with hip dysplasia in German Shepherd Dogs, Golden Retrievers, Labrador Retrievers, and Rottweilers." *J Am Vet Med Assoc* 219(12): 1719-1724.
- Smith, G. K., E. R. Paster, et al. (2006). "Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs." *J Am Vet Med Assoc* 229(5): 690-693.
- Smith, T. J., N. Fitzpatrick, et al. (2009). "Measurement of ulnar subtrochlear sclerosis using a percentage scale in labrador retrievers with minimal radiographic signs of periarticular osteophytosis." *Vet Surg* 38(2): 199-208.
- Sunaga, T., N. Oh, et al. (2012). "Pro-apoptotic effects of tepoxalin, a cyclooxygenase/lipoxygenase dual inhibitor, on canine synovial fibroblasts." *J Vet Med Sci* 74(6): 745-750.
- Suri, S., S. E. Gill, et al. (2007). "Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 66(11): 1423-1428.
- T. Le Quang, P. M., T. Roger and E. Viguiet (2007). "The GAITRite system for evaluation of the spatial and temporal parameters of normal dogs at a walk." *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering Supplement* 1: 109-110.
- Todhunter RJ, L. G. (2002). *Hip dysplasia: pathogenesis. Textbook of small animal surgery*. D. Slatter. London, WB Saunders Co. 3rd ed.: 2010-2012.
- Trott, K. R. (1994). "Therapeutic effects of low radiation doses." *Strahlenther Onkol* 170(1): 1-12.
- Trott, K. R. and F. Kamprad (1999). "Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy." *Radiother Oncol* 51(3): 197-203.
- Vandeweerd, J. M., C. Coisnon, et al. (2012). "Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis." *J Vet Intern Med* 26(3): 448-456.
- Vaughan-Scott, T. and J. H. Taylor (1997). "The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis." *J S Afr Vet Assoc* 68(1): 21-25.

- Verhoeven, G. E., F. Coopman, et al. (2009). "Interobserver agreement on the assessability of standard ventrodorsal hip-extended radiographs and its effect on agreement in the diagnosis of canine hip dysplasia and on routine FCI scoring." *Vet Radiol Ultrasound* 50(3): 259-263.
- Verhoeven, G., R. Fortrie, et al. (2012). "Worldwide screening for canine hip dysplasia: where are we now?" *Vet Surg* 41(1): 10-19.
- Von Pannewitz, G. (1953). "[Roentgenotherapy of arthritis deformans]." *Strahlentherapie* 92(3): 375-382.
- Vos, P., F. Interma, et al. (2009). "Does loading influence the severity of cartilage degeneration in the canine Groove-model of OA?" *J Orthop Res* 27(10): 1332-1338.
- Wiseman-Orr, M. L., A. M. Nolan, et al. (2004). "Development of a questionnaire to measure the effects of chronic pain on health-related quality of life in dogs." *Am J Vet Res* 65(8): 1077-1084.
- Wiseman-Orr, M. L., E. M. Scott, et al. (2006). "Validation of a structured questionnaire as an instrument to measure chronic pain in dogs on the basis of effects on health-related quality of life." *Am J Vet Res* 67(11): 1826-1836.
- Wolff, J. (1892). *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Berlin, Verlag August Hirschwald.
- Worth, A. J., R. A. Laven, et al. (2009). "An assessment of the agreement between the New Zealand Veterinary Association Hip Dysplasia Scoring System and the PennHIP Distraction Index in German Shepherd dogs." *N Z Vet J* 57(6): 338-345.

Anhang 1: Modifizierter VAMI

Klinische Evaluation		
1. Lahmheit:		
	0 =normaler Gang, keine Lahmheit 1 =leichtgradig steifer Gang, geht ungern, leichtgradig lahm 2 =mittelgradig steifer Gang, geht nicht freiwillig, mittelgradig lahm 3 =hochgradig lahm 4 =keine Belastung der betroffenen Gliedmasse	
	im Schritt	
	im Trab	
	im Galopp	
2. Hochspringen:		
	0 =springt normal/gut hoch 1 =springt vorsichtig hoch 2 =springt mit wenig Schwierigkeiten hoch, steigt hoch 3 =springt/steigt mit grossen Schwierigkeiten hoch 4 =Versucht nicht hochzuspringen aufgrund der Schwierigkeit/Schmerzen	
3. Treppensteigen		
	0 =steigt normal hoch 1 =steigt vorsichtig hoch, benützt alle Pfoten vorsichtig, geht ungern 2 =Benützt teilweise beide Vorder/Hintergliedmassen gleichzeitig, geht unfreiwillig 3 =Hasengang, geht mit grossen Schwierigkeiten 4 =Versucht nicht die Treppe hochzusteigen aufgrund der Schwierigkeit/Schmerzen	
4. Palpation/Bewegungsradius:		
	a) Reaktion auf Palpation: 0 =keine Reaktion 1 =milde Reaktion 2 =mittelgradige Reaktion 3 =hochgradige Reaktion 4 =kann nicht berührt werden	
	b) Range of motion: 0 =gleich bleibend 1 =lgr. vermindert 2 =mgr. vermindert 3 =hgr. Vermindert	

Anhang 2: HCPI in Deutsch

Datum _____ Fragebogen Nummer. 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Name des Hundes: _____ Diagnose: _____

Besitzer: _____ Unterschrift (Besitzer) : _____

Kreuzen sie nur eine Box an – diejenige, welche Ihren Hund am besten in der vorangegangenen Woche beschreibt.

1. Beurteilen Sie die Laune/den Gemütszustand Ihres Hundes:

sehr aufmerksam	aufmerksam	weder aufmerksam, noch gleichgültig	gleichgültig	sehr gleichgültig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Beurteilen Sie die Bereitschaft Ihres Hundes zu spielen:

Spielt sehr gerne	spielt gerne	zurückhaltend mit spielen	mag eher nicht spielen	spielt gar nicht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Beurteilen Sie die Lautäußerungen von Ihrem Hund (hörbares beklagen, wie weinen oder aufschreien):

niemals	sehr selten	manchmal	oft	sehr oft
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Beurteilen Sie die Bereitschaft Ihres Hundes zu gehen:

geht sehr gerne	geht gerne	geht zögernd	geht unwillig	geht gar nicht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Beurteilen sie die Bereitschaft Ihres Hundes zu traben:

trabt sehr gerne	trabt gerne	trabt zögernd	trabt unwillig	trabt gar nicht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Beurteilen sie die Bereitschaft Ihres Hundes zu rennen:

rennt sehr gerne	rennt gerne	rennt zögernd	rennt unwillig	rennt gar nicht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Beurteilen sie die Bereitschaft Ihres Hundes zu springen (eg. Ins Auto, aufs Sofa...)

Springt sehr gerne	springt gerne	springt zögernd	springt unwillig	springt nicht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Beurteilen Sie, wie einfach Ihr Hund sich hinlegt:

ohne Einschränkung	mit wenig Einschränkung	weder einfach, noch mit Schwierigkeiten	mit Schwierigkeiten	mit grossen Schwierigkeiten
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Beurteilen Sie wie Ihr Hund aus dem Liegen aufsteht

sehr leicht	leicht	weder leicht noch schwierig	mit Schwierigkeit	mit grossen Schwierigkeiten
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Beurteilen Sie wie leicht sich Ihr Hund ist nach längerem Liegen bewegt

Problemlos	wenig Probleme	manchmal schwierig	oft mit Mühe	sehr oft/immer mit Mühe
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Beurteilen Sie wie leicht sich Ihr Hund nach längerer oder ausgedehnter Belastung (z.B. lange Spaziergänge) bewegen kann:

Nie schwierig	fast nie schwierig	manchmal schwierig	oft schwierig	sehr oft/immer schwierig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang 3: Tabellen

Tabelle 8:

VAMI-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 wieder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAMI (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

VAMI						
	Reduktion im Vergleich zu Woche 1			Reduktion im Vergleich zu Woche 2		
Woche	M	SD	95% CI	M	SD	95% CI
14	3.7	1.3	1.1 – 6.2	3.6	2.3	1.8 – 5.3
22	3.6	2.4	1.1 – 6.2	4.5	4.1	0.7 – 8.2
30	5.4	2.8	1.9 – 8.9	6.5	3.8	1.8 – 11.3

Tabelle 9:

VAMI-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 eine zweite Bestrahlungsserie und/oder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAMI (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

VAMI						
	Reduktion im Vergleich zu Woche 1			Reduktion im Vergleich zu Woche 2		
Woche	M	SD	95% CI	M	SD	95% CI
14	3.7	1.3	2.6 – 4.7	3.5	2.5	1.5 – 5.6
22	3.6	2.4	1.1 – 6.2	3.5	3.6	-0.3 – 7.3
30	5.0	3.1	0.1 – 9.9	5.5	3.6	-0.2 – 11.2

Tabelle 10:

VAS-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 wieder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAS nach palliativer Strahlentherapie (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

VAS

	Reduktion im Vergleich zu Woche 1			Reduktion im Vergleich zu Woche 2		
Woche	M	SD	95% CI	M	SD	95% CI
14	1.9	0.9	0.8 – 3.0	2.8	1.6	1.1 – 4.5
22	1.1	0.7	-0.5 – 2.8	1.7	0.6	0.8 – 2.7
30 ¹						

¹nur ein Patient mit einer Reduktion um 2.6 bzw. 3.3 Punkte vorhanden

Tabelle 11:

VAS-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 eine zweite Bestrahlungsserie und/oder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAS (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

VAS

	Reduktion im Vergleich zu Woche 1			Reduktion im Vergleich zu Woche 2		
Woche	M	SD	95% CI	M	SD	95% CI
14	1.9	0.9	0.8 – 3.0	2.3	1.0	1.0 – 3.5
22	1.1	0.7	-0.5 – 2.8	1.9	0.7	0.2 – 3.5
30 ¹						

¹nur ein Patient mit einer Reduktion um 2.6 bzw. 3.3 Punkte vorhanden

Tabelle 12:

HCPI-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 wieder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im VAS nach palliativer Strahlentherapie (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

HCPI

	Reduktion im Vergleich zu Woche 1			Reduktion im Vergleich zu Woche 2		
Woche	M	SD	95% CI	M	SD	95% CI
14	2.5	5.4	-6.2 – 11.2	2.6	5.6	-2.6 – 7.7
22	1.0	4.0	-8.9 – 10.9	-0.2	5.3	-5.8 – 5.4
30 ¹				-5.5	9.2	-88.1 – 77.1

¹nur ein Patient mit einer Zunahme um 7 Punkte vorhanden

Tabelle 13:

HCPI-Reduktion unter Ausschluss der Hunde, die nach Woche 6 eine zweite Bestrahlungsserie und/oder Analgetika erhielten: Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) der Reduktion im HCPI (Woche 4, 6, 14, 22, 30)

HCPI

	Reduktion im Vergleich zu Woche 1			Reduktion im Vergleich zu Woche 2		
Woche	M	SD	95% CI	M	SD	95% CI
14	2.5	5.4	-6.2 – 11.2	4.3	3.1	-0.7 – 9.2
22	1.0	4.0	-8.9 – 10.9	0.7	4.5	-10.5 – 11.9
30 ¹						

¹nur ein Patient mit einer Zunahme im HCPI um 12 bzw. 7 Punkte vorhanden

Tabelle 14:

Verlauf des Total Pressure Index in Prozent für alle vier Gliedmassen in den Wochen 1, 2, 4, 6, 14, 22, 30 für alle 18 Hunde: LV=linke Vordergliedmasse, RV=rechte Vordergliedmasse, LH=linke Hintergliedmasse, RH=rechte Hintergliedmasse (leere Wochenfelder=Kontrollwoche noch nicht erreicht beim Verfassen der vorliegenden Arbeit)

Total Pressure Index in Prozent								
		Woche						
Patient	Gliedmasse	1	2	4	6	14	22	30
1	LV	34	33	32	31	30	33	30
	RV	28	27	29	30	31	23	30
	LH	18	20	18	18	19	22	21
	RH	20	20	20	20	20	22	20

2	LV	31	31	31	30	31	32	31
	RV	29	28	28	28	28	30	29
	LH	20	20	21	21	20	19	20
	RH	20	20	20	20	21	20	20
3	LV	31	31	31	32			
	RV	26	26	27	24			
	LH	21	22	22	23			
	RH	21	21	20	21			
3	LV		30	32	30	31	34	
	RV		25	28	30	28	25	
	LH		23	20	21	22	20	
	RH		22	20	19	20	21	
4	LV	32	31	32	32	32	32	
	RV	32	33	33	33	31	32	
	LH	21	21	20	21	20	19	
	RH	15	15	15	15	16	17	
5	LV	23	23	23	24	25		
	RV	23	22	23	21	21		
	LH	28	29	25	27	27		
	RH	27	26	29	28	27		
6	LV	30	30	30	32			
	RV	31	32	32	32			
	LH	19	18	18	16			
	RH	19	20	20	20			
7	LV	31	31	32	31	31	32	31
	RV	32	32	32	32	32	32	32
	LH	17	17	18	17	19	18	17
	RH	19	19	19	19	19	19	20
8	LV	30	29	30	30	30	28	29
	RV	29	29	29	29	29	29	30
	LH	21	21	22	21	21	21	20
	RH	20	20	19	20	21	22	21
9	LV	25	28	30	30			
	RV	29	30	30	27			
	LH	22	21	19	22			
	RH	24	20	21	21			
9	LV		32	33	33	33	32	
	RV		27	29	31	31	29	
	LH		20	19	18	18	19	
	RH		21	19	18	18	20	
10	LV	29	27	25	22			
	RV	34	34	36	38			
	LH	20	21	21	22			
	RH	17	17	17	17			
10	LV		26	27	29	28	27	27
	RV		37	35	35	34	36	36

	LH		21	20	19	21	21	21
	RH		17	17	17	17	16	17
11	LV	32	33	31	31	33	32	
	RV	33	33	34	34	32	34	
	LH	20	19	19	18	19	19	
	RH	15	16	16	16	16	15	
12	LV	32	30	31	31	30	33	
	RV	33	32	32	34	33	34	
	LH	17	20	18	17	18	16	
	RH	18	18	20	19	19	18	
13	LV	28	28	26				
	RV	27	27	29				
	LH	25	25	25				
	RH	20	20	20				
14	LV	34	31	35	34			
	RV	28	27	27	28			
	LH	19	20	18	18			
	RH	20	22	21	21			
14	LV		33	34	35			
	RV		30	28	27			
	LH		18	18	18			
	RH		19	20	20			
15	LV	31	28	30	31	33		
	RV	31	33	35	35	33		
	LH	18	20	18	18	17		
	RH	20	19	16	17	17		
16	LV	32	32	31				
	RV	27	28	29				
	LH	20	19	21				
	RH	21	21	20				
17	LV	29	30	30	32			
	RV	30	30	30	30			
	LH	20	20	20	19			
	RH	21	20	20	19			
18	LV	25	26	26	23			
	RV	31	32	32	34			
	LH	22	20	21	22			
	RH	23	22	21	21			

Danksagung und Widmung

Einen besonders herzlichen Dank gilt meinen Betreuerinnen PD Dr. med. vet. Carla Rohrer Bley und Dr. med. vet. Karin Hurter. Sie gaben mir die Möglichkeit an diesem wissenschaftlichen Projekt mitzuarbeiten und mein Interesse für klinische Wissenschaften zu entdecken. Bei Fragen sind sie mir immer hilfsbereit und kompetent zur Seite gestanden. Gleichzeitig haben sie mich ermuntert selbstständig zu arbeiten und mich gelehrt wie ich an wissenschaftliche Fragestellungen heran gehen soll.

Ich möchte mich auch herzlich beim gesamten Team der Radio-Onkologie und Chirurgie für ihre Unterstützung bedanken. Einen besonderen Dank gilt hier med. vet. Philipp Alexander Schmierer, der mir mit Rat und Tat beiseite gestanden ist.

Des Weiteren danke ich herzlich:

Prof. Dr. med. vet. Patrick R. Kircher für die Übernahme des Koreferats

Albert-Heim-Stiftung für die finanzielle Unterstützung des Projektes

Tierärztliche Verrechnungsstelle GST AG für die finanzielle Unterstützung des Projektes

Thomas Wiestner für die Hilfe bei der Datenanalyse

Dr. med. vet. Isabelle Iff für die Unterstützung bei der Schmerzevaluation

Dr. Malgorzata Roos für die Hilfe in der Statistik

Dr. med. vet. Helene Rohrbach für die Zurverfügungstellung der Deutschen Version des HCPI

Allen Besitzern und Hunden für die Studienteilnahme

Von ganzem Herzen danke ich auch meinem lieben Freund, Mattias Riedi, der mir immer wieder Verständnis entgegenbringt und mir den Rücken frei hält.

Weil ein Dankeschön alleine für die immerwährende und grenzenlose Unterstützung, die Sie mir entgegen bringen nicht genug ist, widme ich die vorliegende Arbeit meinen liebsten Eltern. Danke, dass ihr mir stets ermöglicht habt meine Ziele zu verfolgen und für eure Selbstlosigkeit in der Vergangenheit, damit ich immer wieder einen Schritt vorankommen konnte.